Aus der Kinderklinik der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. Goebel

Ueber die Diphtherieempfänglichkeit und die Erfolge der aktiven Diphtherieschutzimpfung bei Pflegepersonen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Würde des Doktors der Medizin

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Ruth Nicolaus

Medizinalpraktikantin aus Breslau.

Halle/Saale
1938

Carl Nieft, Buchdruckerei und Verlag, Bleicherode am Harz

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Goebel.

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Schmidt.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1937.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhaltsverzeichnis.

Seite

I. Einleitng: Die Diphtherieerkrankung.
1. ihre Geschichte, ... 5
2. kurze Darstellung der einzelnen Erkrankungsformen, . . . 7
3. der Seuchencharakter der Diphtherie. 8

II. Die Immunität gegen Diphtherie.
1. die antitoxische Immunität, ... 9
2. Feststellungsmethoden des Antitoxinspiegels. 11
3. die Pseudo — Reaktion, ... 15
4. die Entstehung der Immunität, ... 17
5. die Ursachen der Erkrankung. 20

III. Die Bekämpfung der Diphtherie.
1. die Isolierung, ... 23
2. die passive Schutzimpfung, ... 23
3. die aktive Schutzimpfung. 24

IV. Die Ergebnisse der Untersuchungen an den Halle'schen Kliniken. 32

V. Zusammenfassung. 41

I. Einleitung: Die Diphtherieerkrankung.

1. Ihre Geschichte.

Die Diphtherie war bis zum Ende des vorigen Jahrhunderts die gefürchteste Erkrankung des Kindesalters. Dabei wurde unter „Diphtherie" vor dem Jahre 1826 nur der diphtherische Croup verstanden. Die diphtherische Rachenerkrankung wurde als „Maligine Angina" bezeichnet, ein Name, unter dem man wahrscheinlich eine Reihe verschiedener Angina-Formen zusammenfaßte.. Der Zusammenhang zwischen den verschiedenen Formen der diphtherischen Erkrankung ist erst seit dem Jahre 1826 erschienenen Werke von Bretonneau: „de la diphthérite" klargelegt worden. Die Kontagiosität der Erkrankung war unbekannt, eine Isolierung der Kranken wurde nicht durchgeführt. Eine wirksame Therapie war nicht vorhanden. Es ist natürlich, daß unter diesen Umständen die Krankheit seuchenartig wütete.

Die unmittelbare Lebensgefahr des diphtherischen Croups wurde durch die Einführung des Luftröhrenschnitts durch Bretonneau (1825) gemildert. (Die erste erfolgreiche Intubation wurde 1884 von J. O. Dwyer ausgeführt.) Gegen die übrigen Formen der Erkrankung war man machtlos.

Erst seit der Entdeckung des Diphtherie-Bazillus durch Klebs und Löffler im Jahre 1884 gelang es, geeignete Heilmittel und Bekämpfungsmöglichkeiten gegen die Seuche zu finden. V. Behring entdeckte den Antitoxingehalt im Serum erkrankter Tiere und Menschen und gleichzeitig die Übertragungsmöglichkeit dieses Gegengiftes von einem auf den anderen Organismus. Die Grundthese seiner Lehre ist in dem sogenannten „Behring'schen Satz" zusammengefaßt: „... sowohl das Blut wie das Serum jener Tiere, die gegen eine infektiöse Krankheit immunisiert worden sind, sind imstande, diese spezifische Immunität auf andere zu übertragen."

Die ersten Heilversuche mit dem antitoxischen Serum, das noch nicht hochwertig war, berechtigen nicht zu großen Hoffnungen. Zwei

Jahre darauf erschien das Serum zum ersten Mal im Handel. Seitdem ist die Wirkungsart und der Heilungswert des Behring'schen Serums immer umstritten gewesen und ist es auch jetzt noch.

Im Jahre 1901 wies v. Behring zum ersten Mal auf die Möglichkeit eines aktiven Impfschutzes gegen Diphtherie hin. 1913 wurde dann der erste Diphtherie-Impfstoff, ein Toxin-Antitoxin-Gemisch, von den Behringwerken herausgebracht. V. Behring selbst knüpfte große Hoffnungen an dieses neue Präparat: „Was ich von dem neuen Mittel erhoffen darf, ist die Reduktion der Diphtherie-Morbidität auf ein so niedriges Niveau, daß nur noch sporadisch richtige und lebensgefährliche Diphtheriefälle zu beobachten sein werden. Vielleicht führt eine umfassende Diphtherie-Schutzimpfung auch in Deutschland dazu, daß von den zahlreichen und schweren Diphtherieerkrankungen nach spätestens zwei Jahrzehnten wie von einer schwer glaublichen Legende gesprochen werden muß."

Die rasche Entwicklung, die die Diphtherie-Bekämpfung in Deutschland bis dahin genommen hatte, wurde durch den Krieg jäh unterbrochen. Die Führung auf diesem Gebiete ging an die Amerikaner über, die in großzügigen Versuchen die aktive Immunisierung mit Toxin-Antitoxin-Gemischen erprobten. Auf diesen Versuchen aufbauend gelang es Ramon im Pasteur'schen Institut zu Garche sein „Anatoxin" darzustellen, das ein durch Formaldehydzusatz gänzlich entgiftetes Toxin ist. Seitdem sind durch Reinigung und Konzentrierung sehr hochwertige Impfstoffe hergestellt worden.

Schon 1931 wurde die aktive Schutzimpfung durch die Hygiene-Sektion des Völkerbundes in unbeschränktem Umfange empfohlen und ist inzwischen in vielen außerdeutschen Ländern mit großem Erfolg durchgeführt worden. Deutschland selbst hat sich erst in den letzten Jahren zögernd entschlossen, größere Impfaktionen durchzuführen.

Trotzdem die Therapie und vor allem die Prophylaxe der Diphtherie weit vorgeschritten sind, ist doch im Grunde das Wesen der diphtherischen Erkrankung noch unklar. Selbst die Rolle, die der Diphtherie-Bazillus bei der Krankheit spielt, wird seit den Tagen seiner Entdeckung von zwei Gruppen von Forschern entgegengesetzt beurteilt. Robert Koch, als Vertreter der einen Gruppe, spricht den „pathogenen Mikroorganismen" einen „obligaten" Charakter zu. Er bezeichnet die Gewebe des menschlichen und tierischen Organismus als ihren spezifischen Nährboden. Der Ausdruck: „Krankheitserreger" stammt von seinem Schüler Hueppe. Pettenkofer, als Vertreter der anderen Gruppe, hält die Rolle des Diphtherie-Bazillus

für eine sekundäre: „Aus einem disponierten Boden entwickelt sich die primäre, gasförmige Diphtherie-Ursache in essentieller Spezifität unter dem Einfluß meteorologischer Faktoren und kommt in der beschränkten Raumathmosphäre der stets scharf begrenzten Diphtherie-Örtlichkeiten zur Einwirkung auf den menschlichen Organismus, worauf sekundär auf dem so veränderten Nährboden, den die Gewebe unseres Organismus darstellen, die Entwicklung des Diphtherie-Bazillus erfolgt." Auch jetzt ist der Meinungsstreit über die primäre oder sekundäre Rolle des Diphtherie-Bazillus bei der diphtherischen Erkrankung noch nicht entschieden. Ebenso umstritten sind Fragen, die die natürliche Immunität, die Ursachen von Erkrankung und Genesung, die Periodizität der Diphtherie-Epidemien betreffen.

2. Kurze Darstellung der einzelnen Erkrankungsformen.

Die diphtherische Erkrankung ist dadurch charakterisiert, daß der Erreger sich auf Schleimhäuten, bezw. in Wundgebieten ansiedelt und dort zu einer „membranösen" Entzündung führt. Die Membranbildung erfolgt, von den seltenen Lokalisationen einer Diphtherie an den Konjunktiven, am Nabel in der Vagina, in Wunden abgesehen, meistenteils im Rachen oder Kehlkopf oder in der Nase. Man unterscheidet danach eine primäre Nasen-Rachen oder Kehlkopf-Diphtherie. Bei starker Ausbreitung der Beläge kann natürlich auch sekundär von einer Rachen-Diphtherie aus Kehlkopf und Nasenhöhle ergriffen werden. — Die Intensität der Erkrankung ist sehr verschieden, ohne daß man die Ursache dafür im Einzelfall erkennen könnte. Es sind in der Hauptsache zwei lebensbedrohende Formen der Erkrankung zu unterscheiden: 1. der diphtherische Croup und 2. die maligne oder septische oder toxische Diphtherie.

Die Enge des kindlichen Kehlkopfs unterstützt namentlich bei jungen Kindern die Stenosierung. Die Diphtherie-Membranen können das Lumen des Larynx völlig verlegen und dadurch die Atmung rein mechanisch unterbinden. Es treten Erstickungsanfälle auf, und ohne Tracheotomie oder Intubation tritt in tiefstem Coma unter dem Bilde einer fortschreitenden Kohlensäurevergiftung der Tod ein.

Der Diphtherie-Bazillus bleibt an der Eintrittspforte liegen, er überschwemmt aber mit seinen Toxinen die Blutbahn. Als Folgen dieser Toxinüberschwemmung können Schädigungen des Nierenparenchyms meist in Form einer Nephrose ohne Blutdrucksteigerung und ohne Hämathurie, auch ohne deutliche Ödembereitschaft auftreten. Es kann zu schweren Störungen im Gebiete des Zirkulations-

apparates kommen, die sich in Lähmungen der Vasomotoren oder als Myocarditis mit Verfettung und scholligem Zerfall der Herzmuskelfasern äußert. Das neurotrope Verhalten des Diphtheriegifts, das zu ausgedehnten Lähmungen führen kann: Gaumensegel- und Schlucklähmung, Akkomodationslähmung, Extremitäten-Paresen, Sensibilitäts-Störungen, in schwersten Fällen Atemlähmung wird durch eine Affinität des Diphtheriegifts zum Zentralnervensystem und seine Verbreitung in den Nervenscheiden (analog dem Tetanusgift) erklärt.

Bei der sogenannten „malignen oder toxischen" Diphtherie ist die Giftwirkung besonders heftig. Schon nach kurzer Zeit tritt ein Versagen des Kreislaufs auf, das Herz dilatiert rasch und unter Kollapstemperaturen und hochgradiger Kraftlosigkeit tritt der Tod nach wenigen Tagen ein. Lähmungen, auch Kreislauf- und Nierenschädigungen können selbst nach klinisch leichten Diphtherien als Spätfolgen auftreten.

3. Der Seuchencharakter der Diphtherie.

Der heimtückische Charakter der Erkrankung wird weiterhin durch ihren Übertragungsmodus gekennzeichnet. Dieser wird bei der Diphtherie im Gegensatz zu anderen Infektionskrankheiten, die ebenfalls vorwiegend im Kindesalter auftreten — wie z. B. Scharlach und Masern — in der Hauptsache durch drei Eigenschaften charakterisiert. Es sind dies:

1. Übertragung meist durch gesunde Keimträger.
2. Relativ geringe Kontagiosität der Diphtherie.
3. Der fehlende „obligate" Charakter der Erkrankung.

Die Beobachtung, daß eine Anzahl von Menschen, ohne selbst krank zu sein, Diphtheriebazillen in ihrem Rachen beherbergen, weist auf die wesentlichste Infektionsquelle der Diphtherie hin. Da Diphtheriekranke sofort nach Erkennung der Krankheit isoliert werden, ist die Gefahr, die von kranken Bazillenträgern droht, relativ gering. Erkrankte sind meist drei bis sechs Wochen nach Beginn der Erkrankung bazillenfrei, es ist daher auch möglich, die Isolierung lange genug aufrecht zu erhalten. Wenn acht Wochen nach Beginn der Diphtherie und nach Abklingen aller Krankheitserscheinungen immer noch Diphtherie-Bazillen bakteriologisch im Abstrich nachweisbar sind, so wird die Isolierung aufgehoben (Preuß. Ministerialerlaß), und der Patient reiht sich unter die große Zahl der gesunden Keimstreuer ein. Die Zahl der gesunden Bazillenträger, die ja im allgemeinen von ihrer gefährlichen Eigenschaft selbst nichts wissen, ist verschieden je nach Landstrich und Jahreszeit. Nach

Bürgers findet man im allgemeinen Werte zwischen 4 und 14 % der Gesamtbevölkerung. Systematische Untersuchungen in dicht bevölkerten Gegenden haben aber Werte über 30 % ergeben.

Die Übertragung der Diphtherie erfolgt aber nicht nur von Mensch zu Mensch durch gesunde oder kranke Bazillenträger, sondern auch indirekt durch Gegenstände, Eßwaren oder dergl. (Bokay). Die Kontagiosität ist im ganzen aber gering, was schon daraus hervorgeht, daß in einer Familie meist nur ein Kind an Diphtherie erkrankt; zweitens aus dem geringen Prozentsatz der Erkrankten gegenüber der Gesamtbevölkerung, trotzdem infolge der großen Zahl von Bazillenträgern für jeden Menschen die Ansteckungsmöglichkeit besteht.

Die Morbiditätsziffer beweist außerdem den fehlenden obligaten Charakter der Erkrankung. Da durch eine große Anzahl von Untersuchungen bewiesen ist, daß es keinen ererbten Schutz gegen Diphtherie gibt, daß etwa ein Jahr nach der Geburt jedes Kind diphtherieempfänglich ist, muß der Schutz aktiv erworben werden. Da ein großer Teil der Kinder nicht erkrankt, erwachsen, jedoch eine voll ausgebildete Diphtherie-Resistenz besitzt, wird diese Resistenz wahrscheinlich durch eine „stille Feiung" während der Kindheit erworben.

II. Die Immunität gegen Diphtherie.

1. Die antitoxische Immunität.

Die Immunität gegen Diphtherie ist ein sehr komplexer Zustand, der aus vielen Teilfaktoren zusammengesetzt ist, von denen uns nur wenige bekannt sind. Zu diesen Teilfaktoren gehört die Intaktheit der Schleimhautoberfläche, es gehören celluläre und humorale Abwehrkräfte dazu. Ebenfalls eine Teilfunktion ist die — auf der Reaktion Toxin-Antitoxin beruhende — „antitoxische Immunität." Von einzelnen Autoren — z. B. Hamburger — wird sie als der wesentlichste Faktor der „Antidiphtherischen Immunität" bezeichnet, jedenfalls ist sie der einzige, den wir direkt zu beeinflussen vermögen.

Wie schon aus den grundlegenden Versuchen von Behrings hervorgeht, wird im Körper ein Stoff gebildet, der imstande ist, die von den Diphtheriebazillen produzierten Toxine zu entgiften: das Antitoxin. Die Hauptmenge des Antitoxins findet sich im Blutserum, aber auch in allen anderen Körperflüssigkeiten lassen sich Antitoxinspuren nachweisen, ebenfalls in der Haut. Dieses Antitoxin kann

man von einem Organismus durch Entnahme entsprechender Serummengen auf einen anderen Organismus übertragen. Eine derartige Antitoxinübertragung ist bisher die einzige Möglichkeit, die Toxinverankerung an Körperzellen zu verhindern. Sie wird als Heilserum-Therapie bei jeder Diphtherieerkrankung angewendet. Sie vermag auch diphetherieempfängliche Menschen vor der Erkrankung zu schützen und wird dann als „passive Immunisierung" bezeichnet. Dieser Schutz verschwindet nach wenigen Wochen, weil das Antitoxin im Körper abgebaut wird.

Bei einer natürlichen, ausreichenden, antitoxischen Immunität besitzt der Körper die Fähigkeit, dauernd Antitoxin zu produzieren, und — elastisch — die Produktion je nach dem Bedarf einzurichten. Es kommt nicht so sehr darauf an, daß dauernd ein hoher Antitoxinspiegel im Blut aufrecht erhalten wird, sondern darauf, daß beim Versagen der übrigen Immunitätsfaktoren und Eindringen von Toxin in die Blutbahn sofort und in ausreichender Menge Antitoxin produziert wird.

Andererseits ist es durchaus möglich — und das kennzeichnet die untergeordnete und nicht beherrschende Rolle des Antitoxinfaktors in der Gesamtimmunität, — daß selbst bei ungenügendem antitoxischem Schutz eine Diphtherieerkrankung nicht einzutreten braucht, wenn nämlich die übrigen Immunitätsfaktoren intakt sind.

Von der Summe aller negativen Dispositionen, die die spezifische Resistenz gegen Diphtherie ausmachen, ist also nur ein einziger — und der nicht einmal hinreichend — bekannt. Man weiß nicht, welches Organ der Bildungsort des Antitoxins ist. Man nimmt den lymphatischen Apparat an. Man weiß nicht, um was für einen Körper es sich bei dem Antitoxin handelt. Sein chemischer Aufbau ist unerforscht. Von seinen Eigenschaften sind nur wenige bekannt: z. B. die starke Temperaturempfindlichkeit — durch Erhitzen kann man Antitoxin zerstören — und sein Neutralisationsvermögen gegenüber dem Diphtherietoxin. In vitro bindet das Antitoxin entsprechende Toxinmengen, so daß die neuentstandene Verbindung weder die Eigenschaften des einen noch des anderen Faktors aufweist. Im menschlichen Körper dagegen ist diese Neutralisationsfähigkeit abhängig von der Zeit. Ist das Toxin schon längere Zeit im Körper, hat es also die Möglichkeit gehabt, sich an Körperzellen zu binden, so kommt jede Antitoxingabe zu spät. Das Antitoxin vermag zwar freies Toxin zu binden, seine Affinität zum Diphtherietoxin reicht aber nicht aus, um dieses aus der festen Bindung an eine Körperzelle zu lösen. Auf lebende Diphtheriebazillen übt das Antitoxin kaum eine Wirkung aus. Bazillen-Kulturen werden durch Antitoxinzusatz in ihrem Wachstum nicht behindert.

Trotzdem die antitoxische Immunität nur ein Teil der Gesamtimmunität gegen Diphtherie ist, gibt die Höhe des Antitoxinspiegels im Blut im allgemeinen einen guten Maßstab für Disposition oder Resistenz gegen Diphtherie ab.

2. Festellungsmethoden des Antitoxinspiegels.

Die Methoden zur Feststellung der Antitoxinhöhe beruhen darauf, daß man die unbekannte Antitoxinmenge im Blutserum des Untersuchten mit einem Testgift vergleicht, dessen Verhalten einem Standardserum gegenüber bekannt ist. Als Versuchstier wird im allgemeinen das Meerschweinchen verwendet. Bei den ältesten Methoden, z. B. der von Ehrlich, die in ihrer Genauigkeit nicht zu übertreffen ist, wird das Toxin-Antitoxin-Gemisch einem Meerschweinchen parenteral eingespritzt. Überwiegt die Toxinmenge die Antitoxinmenge — und zwar wenigstens um eine tödliche Dosis — so stirbt das Meerschweinchen innerhalb der nächsten vier Tage. Man stellt eine Verdünnungsreihe der unbekannten Antitoxinmenge her, mischt jedesmal den gleichen Rauminhalt Antitoxinverdünnung mit derselben Menge Testgift und spritzt ihn einem Meerschweinchen ein. Man kann nun feststellen, bei welcher Verdünnung die Testgiftmenge um eine tödliche Dosis die Antitoxinmenge überwiegt. Diese Methode hat außer dem ungeheuren Tierverbrauch den Nachteil, daß sie für starke Verdünnungen ungenau ist. Sie wird aber jetzt noch zur staatlichen Kontrolle der Heilsera und Impfstoffe benutzt.

Man bezeichnet als Dosis letalis minima (D. l. m.) die Giftmenge, die ausreicht, ein 350 bis 400 g schweres Meerschweinchen innerhalb von 4 Tagen gerade noch zu töten.

Bei den ersten Versuchen v. Behrings wurde zufällig ein Antitoxin verwendet, von dem 1 cbm 100 kleinste letale Dosen zu entgiften imstande war. Dieses Serum wurde als Standardserum betrachtet, unter allen Kautelen aufbewahrt und diente als Eichungsmaterial für alle späteren Toxine und Sera. Eine Antitoxineinheit (AE) ist also die Antitoxinmenge, die 100 kleinste letale Dosen zu entgiften vermag.

Schon im Jahre 1909 wurde von Römer festgestellt, daß der Antitoxingehalt der Haut eines Individuums in einer ganz bestimmten Parallelität zu dem Antitoxingehalt des Serums steht. Mit $^1/_{500}$ der Dosis letalis minima gelingt es noch, bei intracutaner Verimpfung an Meerschweinchen eine Nekrose an der Injektionsstelle zu erzeu-

gen. Dieser Wert wird als Dosis nekrosis minima (D. n. m.) bezeichnet. Die starke Hautempfindlichkeit des Meerschweinchens wird durch die Römer'sche Methode ausgenützt. Man stellt ähnliche Verdünnungsreihen wie beim Ehrlich'schen Versuch her — nur in viel geringeren Konzentrationen. Jede einzelne Verdünnung wird mit einer ganz bestimmten Menge Testgift gemischt und ein Teil der Mischung (0,1 — 0,2 cbm) intrakutan verimpft. Die Ergebnisse sind nach ein bis vier Tagen ablesbar. Die Methode hat den großen Vorteil, daß sie sehr an Tiermaterial spart. Bei genügend großen Meerschweinchen von etwa 300 bis 350 g Gewicht kann man auf die enthaarte Bauchhaut etwa 6 bis 8 Verdünnungen injizieren, während man bei der Ehrlich'schen Methode für jede einzelne Injektion ein Meerschweinchen verbraucht. Ihr Nachteil liegt darin, daß die Ablesung der Ergebnisse nicht immer ganz einfach ist, und das es nicht gleichgültig ist, bei welcher Temperatur das Blut entnommen wird und in welchem Zeitraum nach der Entnahme der Versuch angestellt wird.

Nach Römers Methode muß man zuerst das Testgift auswerten. Man bestimmt die Toxinmenge, die bei Mischung mit 1/1000 oder 1/10000 AE noch gerade imstande ist, bei einem 300 bis 400 g schweren Meerschweinchen eine Nekrose an der Injektionsstelle zu erzeugen. Dieser Wert wird als limes nekrosi (l. m.) bezeichnet. Man errechnet also die Toxineinheiten des Testgiftes aus dem Vergleich mit einem bekannten Serum, und weiterhin die Zahl der Antitoxineinheiten des unbekannten Serums mit Hilfe des nunmehr bekannten Testgiftes.

Mit der Römer'schen Methode gelingt es, auch noch ziemlich kleine Antitoxinmengen nachzuweisen, da man ja die Menge des Testgiftes beliebig variieren kann. Man kann vor allem auch die Antitoxinmenge bis auf mehrere Dezimalstellen genau nachweisen. Man muß zu solchen genauen Bestimmungen mehrere Versuchsreihen hintereinander schalten. Als Beispiel: Beim ersten Versuch stellt man eine geometrische Verdünnungsreihe auf, etwa mit dem Koeffizienten 1/2. Jede Verdünnung enthält dann die Hälfte der Antitoxinmenge der vorhergehenden. Wenn nun nach der Impfung eine Verdünnung eine deutliche Nekrose, die vorhergehende aber nur eine deutliche Infiltration zeigt, so muß der limes necrosi zwischen beiden liegen. Man stellt nun eine neue Verdünnungsreihe auf, die die Antitoxinmenge zum Ausgangspunkt nimmt, bei der eine Infiltration eingetreten ist, die aber mit einem wesentlich größeren Koeffizienten arbeitet z. B. $^9/_{10}$. Man kann eventuell noch ein bis zwei genauere Titrationen dahinter schalten. Jede einzelne Versuchsreihe dient dann zur Kontrolle der vorhergehenden.

Um genaue Resultate zu erzielen, ist es notwendig, Tiere zu verwenden, die noch nie ähnlichen Versuchen gedient haben. In den meisten Fällen sind solche ganz genauen Auswertungen nicht notwendig, es genügt meistenteils die erste Verdünnungsreihe. Die geimpften Tiere sind dann nach etwa 3 — 6 Monaten für gleichartige Versuche wieder verwendbar.

Es gibt eine vereinfachte Methode des Römer'schen Versuches die 1922/23 von Kellog ausgearbeitet wurde. Sie dient nur zur groben Feststellung, ob ein Organismus wahrscheinlich genügend Abwehrkräfte gegen Diphtherie-Bazillen besitzt oder nicht. Man verimpft 0,1 cbm des zu untersuchenden Serums bei Anwesenheit von $^1/_{300}$ D. l. m. intrakutan auf Meerschweinchen. Tritt eine Nekrose an der Injektionsstelle ein, so enthält das untersuchte Serum weniger als $^1/_{30}$ AE/ccm. Das betreffende Individuum ist also als empfänglich zu betrachten.

Nun ist — wie neuere Versuche zeigen — die Antitoxin — und Toxinempfänglichkeit durchaus nicht bei jedem Meerschweinchen dieselbe. Ihre Disposition unterliegt zudem noch ähnlichen Schwankungen wie die menschliche. Es ist deshalb von einer ganzen Reihe von Autoren der Römer'sche Versuch als nicht völlig genau abgelehnt worden. Claus Jensen (Staatl. Serum Institut Kopenhagen) hat anstelle des Meerschweinchens das weiße Kaninchen in die Antitoxinuntersuchungstechnik eingeführt. Die theoretischen Voraussetzungen des Versuchs sind dieselben wie bei der Römer'schen Methode, nur kann man mit weitaus kleineren Serummengen arbeiten und an einem Tier weitaus mehr Einzeldosen intrakutan injizieren. Diese Methode soll auch für stärkste Verdünnungen absolut genau arbeiten.

Von der intrakutanen Impfung des Meerschweinchens zur Feststellung des antitoxischen Immunität führt die logische Entwicklung zur intrakutanen Impfung des Menschen selbst. Es führt somit ein direkter Weg vom Römer'schen Versuch zu der von Schick im Jahre 1913 erstmalig publizierten Methode. Die Grundlage des Schick-Testes bilden experimentelle Untersuchungen am Menschen. Es zeigte sich mit großer Regelmäßigkeit, daß Menschen mit einem geringen Antitoxinspiegel im Blut bei intracutaner Injektion eines Bruchteils der für Meerschweinchen tödlichen Toxindosis eine entzündliche Reaktion an der Injektionsstelle aufwiesen. Schick injizierte $^1/_{50}$ der Dosis letalis minima für Meerschweinchen intracutan auf einen Arm, auf den anderen dieselbe Menge eines durch Hitze inaktivierten Toxins. Trat eine positive Reaktion ein, so war der Serumantitoxingehalt des Menschen geringer als $^1/_{30}$ AE/cbm und

das Individuum nicht genügend gegen Diphtherie geschützt. Die injizierte Toxinmenge ist von verschiedenen Autoren variiert worden (Zingher $^1/_{40}$ D. l. m., Mauermann $^1/_{25}$ D. l. m.), weil man sich über die Antitoxinmenge, die gegen eine durchschnittliche Infektion genügt, nicht einig war. Nach Kleinschmidt und Viereck bietet nur $^1/_{20}$ AE/cbm im allgemeinen einen Schutz, der aber bei sehr massiver Infektion durchbrochen werden kann. Andere Autoren (Claus Jensen u. a.) leugnen überhaupt, daß bei einem bestimmten Antitoxingehalt des Blutes und der Haut — im allgemeinen als „Schick-Level" bezeichnet — die Schickprobe von der positiven in die negative Reaktion umschlägt.

Die Schick'sche Methode ist die einfachste zur Feststellung des Antitoxintiters. Die Schwierigkeiten, die dadurch entstehen, daß der Giftwert des benötigten Toxins sehr empfindlich ist und vor allem bei den hohen Verdünnungen sich nur in bestimmten Pufferlösungen einigermaßen konstant erhält, wurde durch die vorgeschrittene Technik der pharmazeutischen Fabriken schnell gelöst. Der Vorteil der Methode liegt außer ihrer Billigkeit und leichten Handhabung auch darin, daß man den Antitoxinspiegel nicht nur in einem kurzen Augenblick — beim Römer'schen Versuch im Augenblick der Blutentnahme — beobachtet, sondern bei wiederholtem Ablesen etwa eine Woche lang.

So erschien vom Augenblick der Publizierung an die Schicksche Methode als Methode der Wahl. Es fehlte aber von Anfang an, im letzten Jahrzehnt gehäuft, nicht an Stimmen, die dem Schicktest eine starke Ungenauigkeit vorwarfen. Durch gleichzeitige Anstellung der Römer'schen oder Ehrlich'schen Probe und des Schick-Testes fand man, daß bei einer ganzen Anzahl von Schick-Negativen die Antitoxinmenge geringer war als $^1/_{30}$ AE/cbm. Es sind zahllose derartige Untersuchungen angestellt worden, die immer das gleiche Ergebnis hatten. Als Summe lassen sich drei Möglichkeiten der Wechselbeziehung zwischen Schick-Test und Antitoxin-Titer aufstellen:

1. bei hohem Antitoxingehalt ist die Toxinhautreaktion negativ. Bessau formuliert es: „für den Menschen hat bisher niemand behauptet, daß bei hohem Antitoxingehalt des Blutes die Schick-Probe nicht negativ sein könnte." Auch diese Ansicht blieb nicht unwidersprochen. Von verschiedenen Forschern sind bei positiver Schick-Reaktion hohe Antitoxinwerte festgestellt worden (mehr als eine AE/cbm), allerdings nur in sehr seltenen Fällen (Claus Jensen, H. Thiele).
2. Bei einer gewissen Anzahl Schick-Negativer liegt der Blutantitoxingehalt unter 0,03 AE/cbm. Jensen hat negative Schick-

Reaktion bei einem Blutantitoxingehalt von 0,00075 bis 0,0001 AE/cbm festgestellt.

3. Positive Schick-Reaktion nur beim Fehlen nennenswerter Antitoxinmengen im Blut.

Als Folge für die Brauchbarkeit der Schick-Reaktion ergibt sich, daß ein positiver Ausfall mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen Blutantitoxintiter spricht, der geringer als 0,03 AE/cbm ist. Der negative Ausfall dagegen weist nicht mit Sicherheit Antitoxinwerte nach, die höher als 0,03 AE/cbm sind.

Als Grund für dieses Verhalten des Schick-Testes ist nach Lorenz anzuführen: Der Schick-Test gibt nur Auskunft über den Antitoxingehalt der Haut des Geimpften. Zusammenhänge zwischen Schick-Reaktion und Blutantitoxin sind nur soweit vorhanden wie der Schutzkörpergehalt des Blutserums und der Gewebe parallel geht. Czerny hält die Schick-Reaktion im allgemeinen für geeignet, uns über das Verhalten des Diphtherie-Antitoxins im Blut Auskunft zu geben. Die große Mehrzahl der Autoren (Czerny, Opitz, Friedberger, Jensen, Kolle, Pockels) betont aber, daß positiver oder negativer Ausfall der Schick-Reaktion nichts für Empfänglichkeit oder Unempfänglichkeit des einzelnen gegen Diphtherie beweise.

3. Die Pseudo-Reaktion.

Bei einer gewissen Anzahl von Individuen tritt nach Anstellung des Schick-Testes nicht nur die normale, dem Antitoxingehalt entsprechende Reaktion auf, sondern es wird eine, meist heftige Hautreaktion ausgelöst, die der Toxinreaktion nicht parallel läuft. Sie wird „Pseudo-Reaktion" genannt.

Diese Pseudo-Reaktion entwickelt sich schon kurze Zeit nach der Impfung und erreicht ihre volle Höhe innerhalb von 24 Stunden, um dann schnell abzublasen. Die normale positive Reaktion ist aber erst zwei bis vier Tage nach der Impfung voll entwickelt. Diese Beobachtung wurde schon 1913 von Schick gemacht. Er fand Menschen, die nach der Impfung sehr schnell scheinbar positiv reagierten, nach einem Tag klang aber die Reaktion spurlos ab. Es entwickelte sich dann langsam eine zweite positive Reaktion, die noch acht Tage später nachweisbar war.

Bessau und Schwenke fanden 1916, daß die Substanz, die die Pseudoreaktion auslöst, thermostabil ist. Sie widerlegten dadurch die Ansicht, daß auch die Pseudoreaktion vom Toxin ausgelöst wird. Sie nahmen an, daß es sich um Endotoxine des Diphtheriebazillus

handele. Es ist aber wahrscheinlich, daß die Pseudoreaktion allergischer Natur ist. Die Allergie entsteht durch Infektionen, vornehmlich durch ober- oder unterschwellige Diphtherieinfektionen. Sie kann in einer ihrer Reaktionstufen: Anergie-Normergie-Hyperergie auftreten, die bedingt sind; „Durch das Fehlen oder die mehr oder minder reichliche Anwesenheit von spezifischen Reaktionskörpern in den Zellen, die auch als sessile, zytogene, histiogene Antikörper bezeichnet werden." (Seckel). Wahrscheinlich identisch mit dieser Pseudo-Reaktion ist der Zoeller-Test, bezw. die Moloney-Probe.

Der Zoeller-Test besteht in intrakutaner Injektion von einer Anatoxinverdünnung 1 : 100. Da Anatoxin ein entgiftetes Toxin ist, so sind bei dem Zoeller-Test nur die Eiweißbestandteile wirksam. Der positive Ausfall, der in lokaler Hautrötung besteht, beruht auf einer spezifischen Sensibilisierung gegen Diphtheriebazillen-Protein. (Chiari und Siegel). Zoeller selbst bezeichnete seine Probe als „Proteinoreaktion". Für die allergische Natur der Anatoxin-Lokalreaktion sprechen Beobachtungen über besonders heftige, positive Reaktionen bei tuberkulösen Kindern. Es handelt sich dann um eine Syn- oder Parallergie. (Pohl) Ebenso die Feststellung, daß bei der aktiven Schutzimpfung mit Anatoxin nach der ersten Impfung in großer Anzahl Pseudo-Reaktionen auftreten: „Es scheint dies auf einer Sensibilisierung des Körpers durch die Anatoxin-Reaktion gegenüber gewissen Stoffen (Bakterienproteinen) zu beruhen." (Claus Jensen).

Der Prozentsatz der Zoeller-Positiven steigt von null bis 14 Jahren an. Der Prozentsatz der Schick-Positiven nimmt etwa mit derselben Geschwindigkeit ab. Die Überschneidung beider Kurven erfolgt zwischen 9 und 10 Jahren.

Die Identität der Pseudo-Schick-Reaktion und der Moloney-Probe bezw. des Zoeller-Testes wird zum Teil bestritten. (Underwood). Die Mehrzahl der Autoren hält an ihr fest.

Positive Anatoxin-Reaktion bedeutet also: Kontakt mit dem Diphtheriebazillus und Sensibilisierung gegen ihn. Diese Allergie bedeutet eine Art Immunität, einen Bestandteil der Gesamtimmunität gegen Diphtherie und gibt Auskunft über die Reaktionsfähigkeit der histiogenen Abwehrkräfte. Sie bildet also ein Gegenstück zu der „antitoxischen Immunität", die — nach der Ehrlich'schen Theorie — durch überschüssige, im Blut zirkulierende Abwehrkörper hervorgebracht wird.

Es laufen in der Kindheit somit wenigstens zwei Immunisierungsvorgänge nebeneinander her. Der eine ist vorwiegend gegen das Toxin des Diphtheriebazillus gerichtet — die antitoxische Immunisierung, der zweite richtet sich gegen das Bazilleneiweiß.

Wenn man Schick-Test und Zoeller-Test gleichzeitig ausführt, so können folgende Immunitätsstadien angezeigt werden:

1. Volle Empfänglichkeit bei noch fehlender Allergie (Schick +, Zoeller —).
2. Empfänglichkeit und Allergie (Schick +, Zoeller +).
3. Gefeitsein bei Allergie (Schick —, Zoeller +).
4. Vollendete Immunität (Schick —, Zoeller —).

Die Antitoxin-Hautreaktion fällt aber bei den einzelnen Individuen äußerst verschieden aus, so daß ihre Ergebnisse kaum vergleichbar und deshalb auch kaum verwertbar sind. Außerdem hat dieser Test vorwiegend ein theoretisches Interesse. Erstens wissen wir nicht, ob sich die histiogene Allergie auch auf das Eiweiß der lebenden Bazillen, die die Schleimhaut bevölkern, auswirkt, und zweitens kennen wir kein Mittel, um diese histiogenen Abwehrkräfte irgendwie zu beeinflussen.

4. Die Entstehung der Immunität.

Wie hat man sich die Entstehung der antidiphtherischen Immunität, insbesondere der antitoxischen Immunität vorzustellen? Die Tatsache ist empirisch erwiesen, daß nach einem kurzen, passiven Schutz, den das Neugeborene von seiner Mutter mitbekommt, nahezu alle Kinder für Diphtherie empfänglich sind. Unter den Erwachsenen sind aber höchstens 30 % empfänglich. (L. V. Richardson und J. M. Neill.) Es wird also in der Kindheit eine Immunität gegen Diphtherie erworben.

Von den meisten Autoren wird die Erwerbung dieser Resistenz auf exogene Faktoren zurückgeführt, d. h. auf aktive Immunisierung durch ober- oder unterschwellige Infektionen mit dem Diphtheriebazillus. Andere Autoren schreiben konstitutionellen Faktoren eine größere Bedeutung zu. Die erste Theorie kann man mit einem Wort als „Durchseuchungstheorie" bezeichnen, die zweite als „Serologische Reifungstheorie", wie sie besonders von Hirszfeld gelehrt wird.

Die Durchseuchungstheorie beruht auf folgender Überlegung: Bei der großen Anzahl von Bazillenträgern, die es unter der Bevölkerung gibt, muß jeder Mensch früher oder später mit Diphtheriebazillen infiziert werden. Er macht dann eine manifeste oder latente Diphtherieerkrankung durch und gewinnt so eine Sensibilisierung des Abwehrapparates. Als Beweis für diese Theorie lassen sich eine ganze Reihe von Tatsachen anführen:

1. Bei Untersuchungen von gleichaltrigen Kindern auf ihre Diphtherieempfänglichkeit läßt sich feststellen, daß Kinder aus dünnbesiedelten Gebieten weitaus häufiger empfänglich sind, als solche aus dichtbesiedelten; auf dem Lande mehr Empfängliche als in der Großstadt, in dichtbevölkerten Stadtvierteln weniger als in Villengegenden. Dies beruht auf der Häufigkeit der Erregerkontakte, die sich auf die einfache Formel bringen läßt: je mehr Menschen, desto mehr Bazillenträger.
2. Bei der Untersuchung von Schülern aus Höheren- und aus Volksschulen sind die Volksschüler in weit höherem Maße immun.
3. Im Blut von Pflegepersonen auf Diphtheriestationen ist meist ein besonders hoher Antitoxintiter nachweisbar.
4. In diphtheriefreien Gegenden sind die Bazillenträger selten.

Gegen die Durchseuchungstheorie sprechen scheinbar zwei Tatsachen:

1. Untersuchungen bei Volksstämmen, bei denen niemals oder nur sehr selten Diphtherieerkrankungen vorkommen — z. B. den Eskimos, Eingeborenen aus Java oder Honduras, ergeben, daß Kinder im allgemeinen Schick + reagierten, Erwachsene im großen Prozentsatz Schick —. Bazillenträger waren nicht nachzuweisen.

   Diese Untersuchungen sprechen für eine spontane Entwickelung der Antikörper. Sie sind nicht unwidersprochen geblieben.

2. Es gibt mehrmalige Diphtherieerkrankungen bei einzelnen Personen. Der Kontakt führt hier also nicht zur Bildung einer Immunität. Gerade bei schwerer diphtherischer Erkrankung soll in 70 % der Fälle keine nennenswerte Immunität zurückbleiben. (Rosling). Das spricht aber deshalb nicht gegen die Durchseuchungstheorie, weil sich unter der Bevölkerung ein bestimmter Prozentsatz schlechter Antitoxinbildner findet, und diese meistenteils auch schwer erkranken. Ihr Antikörperbildungsvermögen springt auf den geringen Reiz einer unterschwelligen Infektion überhaupt nicht an.

Wenn diese Theorie der Durchseuchung zu recht besteht, müssen sich Parallelen zu dem Immunitätsgrad bei anderen häufigen, kindlichen Infektionskrankheiten finden lassen. Wenn man von der Tuberkulose absieht, handelt es sich dabei vorwiegend um Masern und Scharlach. Masern sind konstant hochvirulent, ihre Kontagiosi-

tät ist sehr groß, sie lassen daher einen Vergleich mit der Diphtherie kaum zu. Scharlach dagegen zeigt ähnliche Verhältnisse wie die Diphtherie. Man kann nachweisen, daß Scharlachkranke im großen Prozentsatz diphtherieempfänglich, Diphtheriekranke scharlachempfänglich sind. (Gemessen an den Reaktionen von Schick und Dick). Weiterhin hat de Rudder nachgewiesen, daß „der Prozentsatz aller gegen eine der Zivilisationsseuchen (Scharlach, Masern, Diphtherie) immunisierten Individuen einer bestimmten Altersklasse für jede dieser Seuchen annähernd gleich groß ist." (Gesetz gleicher Durchseuchungsgeschwindigkeit für alle endemischen Zivilisationsseuchen.)

De Rudder schließt daraus: „die nach zunächst nahezu allgemeiner Empfänglichkeit oberschwellig oder unterschwellig auftretende Immunität gegen Diphtherie wird durchweg durch äußere Faktoren bestimmt, nämlich die im Milieu bedingte Kontaktwahrscheinlichkeit mit Erregern."

Die endogenen Momente, die nach Hirszfeld und nach Rosling die Ausbildung einer Jmmunität beeinflussen sollen, sind:

1. Die serologische Reifung,
2. Die verschiedene Fähigkeit zur Antikörperbildung.

Nach der Hirszfeld'schen Theorie treten die normalen Antikörper als Zeichen einer abgeschlossenen Entwicklungsperiode im Serum auf. Die Zeitspanne, in der das geschieht, heißt: „Die Manifestationszeit der betreffenden Antikörper" oder der „immunologische Wendepunkt." Die Intensität und Dauer der Antikörperbildung ist vom Reifegrad der Antikörper abhängig — von der Entfernung vom immunologischen Wendepunkt. Als Beweis dieser Hypothese wird das schon beschriebene Vorkommen von Immunität gegen Diphtherie bei diphtheriefreien Völkerschaften angeführt.

Die verschiedene Fähigkeit zur Antikörperbildung tritt wahrscheinlich familiär und erblich auf. Es ist häufig nachgewiesen worden, daß es sogenannte „Diphtherie-Familien" gibt, in denen jedes Kind an Diphtherie erkrankt, ja bei denen Todesfälle an Diphtherie häufig sind, während in anderen Familien unter gleichen Umweltsbedingungen jahrzehntelang keine Diphtherie auftritt.

V. Pfaundler und Zölch haben mehrere Sippen verfolgt, in denen mehrmals Mitglieder wiederholt an Diphtherie erkrankt sind.

Auch bei der aktiven Immunisierung ist nach den bisherigen Erfahrungen immer ein gewisser Prozentsatz von Kindern vorhanden, die auch durch zahlreiche Impfungen nicht oder nur für kurze Zeit immunisierbar sind. (Claus Jensen u. a.)

Wenn endogene, ererbte Faktoren bei der Diphtherieimmunität eine Rolle spielen, so ist es wahrscheinlich, daß sie in Beziehung zu anderen konstitutionellen Eigenschaften des Organismus stehen. Allerlei Konstitutionsanomalien — besonders das Vorhandensein krankhafter Diathesen — steigern die Anfälligkeit gegen kindliche Infektionskrankheiten. So sind Individuen mit Status lymphaticus und thymicolymphaticus erfahrungsgemäß bei Infektionskrankheiten verschiedener Art besonders gefährdet. (Bauer) Daut und später Hedinger wiesen auf die geringe Resistenz lymphatischer Kinder gegenüber dem Diphtheriebazillus hin. Die exsudative Diathese — vor allem die „hydropische Konstitutionsanomalie" (Czerny) ist häufig mit einer Disposition zu schwerer Diphtherie verbunden. Hydropische Kinder zeigen eine besonders hohe Diphtherie-Mortalität. (Bauer). Unter den Erwachsenen sollen die Gichtiker sehr wenig zu Infektionskrankheiten — also auch Diphtherie — neigen. (Bauer)

Die Untersuchung der Diphtherieempfänglichkeit bei den Angehörigen verschiedener Blutgruppen ergibt, daß zwar Empfänglichkeit und Morbidität an Diphtherie in allen Gruppen etwa dieselbe ist. „Nach überstandener Diphtherie scheint Gruppe A weniger leicht einen Dauerschutz zu erwerben, als die anderen Gruppen." (Schick, Nowak).

Man kann annehmen, daß endogene, erbliche Faktoren bei der antidiphtherischen Immunität eine Rolle spielen, das aber unter diesen gegebenen Voraussetzungen der Bazillenkontakt den Anstoß zur Ausbildung einer Diphtherieimmunität gibt. Nach Lenz ist „die Bildung aller Schutzstoffe ihrer Möglichkeit nach erbbedingt. Erblich ist also die Fähigkeit, im Bedarfsfalle spezifische Schutzstoffe zu bilden, und die Summe dieser Reaktionsmöglichkeiten ist bei verschiedenen Menschen recht verschieden.... Es handelt sich bei der Bildung der Immunstoffe nur um eine Entfaltung und Verstärkung, der in der Erbmasse vorgebildeten Fähigkeiten."

5. Die Ursachen der Erkrankung.

Da nur ein Teil aller Diphtherieempfänglichen wirklich an Diphtherie erkrankt, muß man die Grundlagen untersuchen, die zur Erkrankung führen können.

Jede Erkrankung an einer Infektionskrankheit setzt zwei Gegebenheiten voraus:

1. Die Disposition — den endogenen Faktor,
2. Den Erregerkontakt als exogenen Faktor.

Disponiert ist jeder Mensch, dem eine nennenswerte Immunität fehlt. Dies tritt bei der Diphtherie normalerweise dann ein, wenn der angeborene, passive Schutz verschwunden ist, und eine neue Immunität von dem Kinde aktiv noch nicht erworben werden konnte; also etwa beginnend mit Ablauf des ersten Lebensjahres. Es trifft dies nicht bei allen Kindern zu, denn ein Teil wird schon einen Schutz aktiv erwerben, während er noch passiv geschützt ist. So sind etwa 25 % der Kinder schon nach Ablauf des ersten Lebensjahres immun.

Die Disposition wird im Laufe der Kindheit immer geringer, da sich ein immer größerer Prozentsatz von Kindern immunisiert, bis bei Erwachsenen noch etwa ein Prozentsatz von 14 % — 30 % für Diphtherie disponiert ist. (Richardson und Neill).

Bei Unempfänglichen kann aber vorübergehend eine starke Disposition auftreten, wenn infolge von erschöpfenden Krankheiten das Abwehrsystem des Körpers überbeansprucht wird. So tritt im Gefolge von Scharlach Diphtherie auf.

Die Disposition kann verschieden groß sein. Sie reicht von der völligen Resistenzlosigkeit, bei der der Körper widerstandslos zur Beute der Erkrankung wird, über geringe Ansätze bis zu einem Maß an Widerstandskräften, daß unter gewöhnlichen Umständen ausreicht, vor einer Diphtherieerkrankung zu schützen. Die Disposition macht aber nicht nur im Laufe des Lebens entscheidende Veränderungen durch, auch im Laufe des einzelnen Jahres zeigt sie periodische Schwankungen. Sie steigt im Beginn des Winters an und sinkt im Frühjahr und Sommer. Dem entspricht die Diphtherie-Morbiditätskurve.

Die zweite Bedingung für eine Erkrankung ist der Erregerkontakt. Er wird in der Mehrzahl der Fälle direkt von Mensch zu Mensch durch gesunde oder kranke Bazillenträger vermittelt. Es gibt auch eine indirekte Infektion durch Gegenstände, die von Keimstreuern benutzt worden sind oder durch verseuchte Nahrungsmittel. Es sind Epidemien beschrieben worden, wobei die Infektion durch Milch übermittelt worden war. (Bokay).

Als Beweis für die wichtige Rolle, die der Erregerkontakt bei der Krankheit spielt, lassen sich folgende Tatsachen anführen:

In der Umgebung von Diphtheriekranken läßt sich eine Häufung von Bazillenträgern feststellen.

Während des Wintergipfels der Diphtherieerkrankung läßt sich auch die Höchstzahl der Bazillenträger nachweisen.

In diphtheriefreien Gegenden gibt es wenig Bazillenträger.

Bei Beginn einer Diphtherieepidemie steigt die Anzahl der Bazillenträger sprunghaft an.

Diphtherieempfängliche Erwachsene, die aus einer relativ diphtheriefreien Umgebung plötzlich sehr gehäuften Erregerkontakten ausgesetzt werden (z. B. auf einer Diphtherie-Isolierstation), erkranken häufig.

Nun sind die einzelnen Erregerkontakte nicht gleichwertig. Es gibt Diphtheriebazillenstämme von größerer und geringerer Virulenz. Je stärker die Virulenz der überimpften Bazillen ist, desto eher kommt es zu einer Erkrankung. Selbst eine im allgemeinen ausreichende Immunität kann durch eine Häufung hochvirulenter Erregerkontakte durchbrochen werden. Es ist bekannt, daß bei Ärzten, die Tracheotomien ausführen, manchmal Nasendiphtherien auftreten, weil ihnen bei Ausführung der Operation durch Hustenstöße massenhaft stark virulente Diphtheriebazillen auf die Nasenschleimhaut gelangen, während sie gegen andersartige, nicht so massive Infektionen immun sind.

Andererseits kann auch die Infektion mit einer besonders großen Anzahl gering virulenter Bazillen zur Erkrankung führen.

Aus dieser Veränderlichkeit des Kontakts in Bezug auf Menge und Virulenz der Bazillen läßt sich z. Teil die verschiedene Schwere der Erkrankung, das Vorkommen von manifesten und latenten Diphtherieerkrankungen erklären.

Worin hauptsächlich die Ursache zur Erkrankung liegt, ob mehr in dem konstitutionellen oder mehr in dem exogenen Moment ist schwer zu entscheiden. Die Meinungen der Autoren sind geteilt. Nach De Rudder liegt der Hauptfaktor bei den exogenen Momenten, beim Erregerkontakt.

Nach Bessau dagegen ist der Diphtheriebazillus ein harmloser Saprophyt, der im allgemeinen ohne irgend welche Folgen auf der Schleimhaut schmarotzt. Er kann erst auf geschädigtem Gewebe seine pathogenen Fähigkeiten entwickeln. Auf einer Schleimhaut, die infolge einer Schwäche ihrer bakteriziden Kräfte, dem lokal-nekrotischen Gifte des Diphtheriebazillus nicht genügend Widerstandskraft entgegen zu setzen vermag, kommt es zu fortschreitender Nekrose, Entwicklung von Diphtherie-Membranen und zur Toxinproduktion, kurz zur klinischen Erkrankung.

Hierbei liegt das Gewicht also mehr auf dem konstitutionellen Faktor. Auch Bokay schließt aus der geringen Kontagiosität des Diphtheriebazillus auf eine besonders große Rolle, die die Disposition bei der Erkrankung spielt.

III. Die Bekämpfung der Diphtherie.

1. Die Isolierung.

Die Bekämpfung der diphtherischen Seuche muß sich entweder gegen den dispositionellen oder den exogenen Faktor wenden. Die ältere Methode besteht in dem Versuch, die Ansteckung durch Isolierung der Erkrankten zu verhindern. Jeder Diphtheriefall ist meldepflichtig, und die Gesundheitsbehörde wacht darüber, daß die Isolierung durchgeführt wird. Wenn 8 Wochen nach Beginn der Erkrankung der Rachenabstrich immer noch Bazillen aufweist, pflegt die Isolierung — falls alle Krankheitserscheinungen verschwunden sind — aufgehoben zu werden. Schulen, in denen mehrere schwere Diphtheriefälle während eines kurzen Zeitraumes vorgekommen sind, werden geschlossen. Der Anwendungsbereich dieser Expositionsprophylaxe ist sehr eng begrenzt. Um mit ihr Erfolge zu erreichen, wäre die erste Voraussetzung, daß die Kranken spätestens am ersten Krankheitstage isoliert werden. Dies ist allenfalls in geschlossenen Anstalten, in Schulen, in Krankenhäusern der Fall. Bei Privatleuten — besonders auf dem Lande — wird meist viel später der Arzt geholt. Wenn man außerdem an die große Zahl der Gesunden oder latent-kranken Bazillenträger denkt, wird der Wert der Isolierung eigentlich illusorisch. Die einzige Berechtigung dieser Maßnahmen ist darin zu sehen, daß die Bazillen, die von kranken Individuen stammen, im Durchschnitt etwa 10 mal stärker kontagiös sind, als die gesunder Bazillenträger.

De Rudder kennzeichnet den Wert der Isolierung folgendermaßen: „Dem Infektionsgang der Diphtherie gegenüber (Übertragung im wesentlichen durch unkenntliche Keimstreuer) kommen alle Maßnahmen allgemeiner Hygiene zu spät."

2. Die passive Schutzimpfung.

Die zweite Möglichkeit besteht in der Dispositionsprophylaxe. Man kann die Widerstandskräfte des Körpers auf aktivem oder passivem Wege so heben, daß selbst der Kontakt mit stark virulenten Bazillen nicht zu einer Erkrankung führt.

Die passive Immunisierung wendet sich an den einen Teilfaktor der Immunität, den zu messen und zu beeinflussen wir allein imstande sind: Den Antitoxingehalt. Man führt Antitoxin in größeren Mengen intramusculär in den Organismus ein, und sieht, daß in den meisten Fällen ein kurzdauernder Schutz vor der Erkrankung damit erworben wird. Der Schutz hält bei einer Injektion von

100 E. Antitoxin pro kg Körpergewicht etwa 14 — 21 Tage an. (Bürgers) Aus der kurzen Zeitdauer des Schutzes geht hervor, daß diese Methode nur in Sonderfällen anwendbar ist. Die passive Immunisierung kommt nur dann in Frage, wenn eine Diphtherieerkrankung — selbst bei sofortiger ärztlicher Behandlung — zu große Gefahren in sich birgt. Dies ist der Fall;

1. in Kinder- und Ferienheimen,
2. falls eine sorgfältige Überwachung gefährdeter Kinder (z. B. der Geschwister eines kranken Kindes) durch tägliche Kontrolle der Rachenorgane oder besser noch durch tägliche Rachenabstriche nicht durchführbar ist,
3. wenn tuberkulöse Kinder oder an anderen Infektionskrankheiten — vor allem Scharlach oder Masern — Leidende oder Rekonvaleszenten oder Rachitiker oder Kinder mit ausgebreiteten Verbrennungen gefährdet sind.

In solchen Fällen — um Kinder über eine akute Gefahr hinweg zu bringen — ist die passive Immunisierung indiziert. In allen anderen Fällen wird man versuchen, die dem Körper eigenen Widerstandskräfte anzuregen und alles auszuschalten, was deren Entwickelung hemmen könnte.

3. Die aktive Schutzimpfung.

Eine Hemmung wird auf die Ausbildung der natürlichen Immunität durch jede Erkrankung ausgeübt, zweitens durch jede ungesunde Lebensweise — z. B. ungesunde Wohnverhältnisse, falsche Ernährung. Die falsche Ernährung kann in Unterernährung oder in Überernährung bestehen. Gerade bei üppig ernährten Individuen treten besonders schwere Diphtherieformen auf. (Czerny)

Eine allgemeine aktive Prophylaxe wird also darin bestehen, diese Hemmungen zu beseitigen: Schaffung gesunder Wohnverhältnisse, Ermöglichung einer ausreichenden Ernährung, endlich Aufklärung aller Bevölkerungsschichten, über eine vernünftige Ernährung. Diese Art einer aktiven Prophylaxe richtet sich nicht gegen Diphtherie speziell. Sie ist imstande, die Widerstandskraft gegen jede Erkrankung zu steigern. Die spezielle Methode ist die „aktive Immunisierung." Hier liegt etwa folgender Gedankengang zu Grunde: Die Immunität gegen Diphtherie wird im Laufe der Kindheit erworben, und zwar von einer großen Anzahl von Menschen ohne erkennbare Erkrankung. Es ist wahrscheinlich, daß diese „stille Feiung" durch Infektion mit geringen Mengen von wenig virulenten Bazillen erreicht wird. Die Infektionsmenge muß so klein sein, daß die geringfügigen Antitoxin-Mengen, die von vornherein im Orga-

nismus vorhanden sind, fast genügen, ihre Toxine zu entgiften. Es wird dann die Antitoxinproduktion angeregt, ohne daß die Toxinproduktion jemals wesentlich die Antitoxinproduktion übersteigt, und damit zur klinischen Erkrankung führen würde. Einimpfung kleinster Toxinmengen muß also ebenfalls zu einer Steigerung der Antikörperproduktion führen.

Auf diese Möglichkeit wies v. Behring zum ersten Mal im Jahre 1901 hin. Er arbeitete mit seinen Schülern eine Methode aus, die weitgehend die wirklichen Vorgänge nachahmte. Sie gebrauchten Toxin- Antitoxin-Gemische, bei denen die Toxinmenge um ein Geringes überwog, sogenannte „Unterneutrale Mischungen": T. A.-Impfstoff Behrings (1913).

Die folgende Periode ist gekennzeichnet durch Verwendung neutraler oder überneutraler Gemische. (Kraus, Löwenstein).

Der nächste Schritt in der Entwickelung der aktiven Schutzimpfung führte zur Darstellung eines entgifteten Toxins. Schon 1878 gelang Ehrlich die Entgiftung des Tetanustoxins durch Schwefelkohlenstoff ohne Verletzung seiner immunisatorischen Kraft. Derartige Toxinmodifikationen nannte er „Toxoide". Auf diesen Versuchen aufbauend gelang es, auch das Diphtherietoxin zu entgiften, und zwar durch Formolzusatz. Die Immunisierungskraft dieses Formoltoxoids erlitt keine Einbuße. (Glenny und Sudmersen 1921)

Ramon verbesserte das Verfahren und führte es in die Praxis ein. Er nannte das Präparat „Anatoxin".

Die weiteren Versuche beschränkten sich vornehmlich darauf, durch immer größere Konzentrierung oder durch irgendwelche Zusätze die Immunisierungskraft zu verstärken. Es sind auch Versuche mit nasaler (Zoeller, Ramon) oder perkutaner Immunisierung durch Einreiben einer Diphtherie-Schutzsalbe (Löwenstein) angestellt worden, ohne zu brauchbaren Ergebnissen geführt zu haben. Auch eine Kombination der Diphtherie-Schutzimpfung mit einer solchen gegen Scharlach oder Typhus ist versucht worden.

Auf Grund aller dieser Versuche sind eine große Reihe von Diphtherieimpfstoffen hergestellt worden, die in ihrer Güte und ihrer Wirkung sehr unterschiedlich sind. Sie unterliegen in Deutschland einer staatlichen Kontrolle, die sich auf Feststellung der Keimfreiheit, der Unschädlichkeit, der Ungiftigkeit, sowie auf Feststellung der Bestandteile des Impfstoffes und auf die Feststellung seines Immunisierungsvermögens ausdehnt.

Die Feststellung der Immunisierungskraft der einzelnen Diphtherie-Impfstoffe erfolgt bei der staatlichen Kontrolle indirekt durch Vergleich mit einem Standardimpfstoff.

Von Ramon wurde ein Verfahren ausgebaut, durch das man die Immunisierungskraft direkt messen kann. Setzt man nämlich zu einem Diphtherietoxin oder -toxoid ein geeignetes Antitoxin zu, so treten bei bestimmter Konzentration Flocken auf. Diese Ausflokkung beginnt zeitlich in den Gemischen, in welchen das Toxin eben vollständig durch Antitoxin gebunden ist. Die Anzahl der Antitoxineinheiten, die pro ccm angewendet werden müssen, dient als Maß für die Toxine oder Toxoide. Unter dem Flockulationswert (L. f.) — als Maßstab des antigenen Wertes — wird aber im allgemeinen diejenige Menge Toxin bezw. Toxoid verstanden, die mit 1 A. E. optimal flockt.

Durch sehr genaue Untersuchungen ließ sich feststellen, daß nicht bei allen Sera die Flockungswerte mit den durch die Ehrlich'sche Methode gefundenen Werten übereinstimmten. Die Immunisierungskraft eines Serums steht nicht in unmittelbarer Abhängigkeit von der Zahl der Flockungseinheiten (Bürgers, Prigge). Außerdem tritt bei Verwendung von Zusätzen zum Impfstoff (Kali-Alaun) die Flockungsreaktion nicht auf, weil durch die Veränderungen des Milieus die chemisch-physikalischen Beziehungen, die zur Flokkung führen, gestört werden. Nach Prigge steht der Flockungswert in einer ganz bestimmten, durch eine Formel ausdrückbaren Beziehung zum immunisatorischen Wert. Diese Beziehung ist aber nicht so direkt, wie Ramon sie angegeben hat, sondern durch eine Reihe von unspezifischen Faktoren bestimmt, die zusammen für gleichartig hergestellte Impfstoffe eine Konstante (K) ergeben. Bei verschiedenartig hergestellten Impfstoffen kann sie aber eine so veränderte Größe annehmen, daß Impfstoffe mit gleichen Flockungswerten einen völlig verschiedenen immunisatorischen Wert haben. Der Flockungswert liegt umso höher, je gereinigter und konzentrierter der Impfstoff ist.

Nach J. v. Bokay lassen sich die Resultate von Schutzimpfungen aus folgenden Faktoren beurteilen:

1. durch Tierversuche,
2. aus dem Grad der unter der Einwirkung der Schutzimpfung im Menschen erfolgenden Antitoxinbildung bezw. aus dem Prozentsatz der infolge der Immunisierung Schick — werdenden Individuen,
3. aus der Wirkung auf den weiteren Verlauf einer Epidemie,
4. auf Grund der längere Zeit beobachteten prophylaktischen Wirkung, die man aus der Gegenüberstellung der Morbiditäts- und Letalitätsziffern einer größeren Anzahl geimpfter und nicht geimpfter Individuen beurteilen kann.

Derartige Untersuchungen sind in allen Kulturstaaten in großer Zahl durchgeführt worden. Nach Angaben ausländischer Autoren soll die Zahl der Erkrankungen nach der Schutzimpfung auf 1/5 bis 1/10 ihres vorigen Wertes, die Letalität dagegen nur wenig gesunken sein. In Deutschland ergaben Schick-Testungen, die man 6 — 12 Monate nach Abschluß großer Impfaktionen vornahm, daß bei schutzgeimpften Kindern gegenüber nicht geimpften 5 — 10 mal weniger Schick-positive vorhanden waren. (Gundel, Wüstenbach).

Auch Serumtitrationen nach der intrakutanen Kaninchenmethode von Claus Jensen sind in größerem Maße nach der Impfung durchgeführt worden. Es zeigte sich, daß der Durchschnittsantitoxintiter beträchtlich stieg.

In verschiedenen Zeiträumen — je nach Art des verwendeten Impfstoffes — erreicht der Antitoxintiter seinen Gipfelpunkt, um dann langsam abzusinken. Nach Claus Jensen wird die Antitoxinhöhe, die 6 Monate nach der Impfung noch besteht, auch weiterhin gehalten. Nach Angaben von Schick soll der Erkrankungsschutz „mehrere Jahre" anhalten, vielleicht später nur im Sinne einer „potentiellen Immunität". Nach Ramon sinkt er nach einem Jahr um etwa 5 %. Nach Frankl, Herzig, Nobel um 14 %. Die Verschiedenheit der erzielten Resultate liegt möglicherweise in einer Verwendung verschiedener Impfstoffe begründet. Bei den in Deutschland verwendeten, staatlich geprüften Impfstoffen besteht — nach den Untersuchungen von Gundel und Wüstenbach — 6 Monate nach der Impfung kein Unterschied mehr in den erzielten Resultaten.

Nach den Erfolgsstatistiken der Diphtherieschutzimpfung (De Rudder) steht fest, daß im Anschluß an eine regelrecht durchgeführte Impfung etwa 95 % aller Kinder zirkulierende Antikörper in Blut und Säften erwerben. Weniger als 1 % erkranken trotz der Impfung an Diphtherie.

Die Erfolge der Impfung werden dann besonders deutlich, wenn man sie an einer kleinen, abgeschlossenen und daher der Beobachtung besser zugänglichen Menschengruppe untersucht. So werden die Ergebnisse der Schutzimpfung in der Knabenabteilung einer Irrenanstalt die von Claus Jensen mitgeteilt sind, zu einem Beispiel für die segensreiche Wirkung der Schutzimpfung. Auf dieser Abteilung befanden sich 3/4 Jahre nach der Immunisierung 58 immunisierte und 6 nichtimmunisierte Kinder. Plötzlich traten zwei Diphtheriefälle auf und zwar bei 2 der nichtimmunisierten Kinder. Als Ansteckungsquelle wurden zwei immune Kinder mit Diphtheriebazillen im eitrigen Ohrausfluß einer Otitis med. chron. ermittelt. Diese Bazillenträger hatten sich 3/4 Jahre lang auf der immunisierten

Station frei umher bewegt, ohne daß ein Krankheitsfall vorgekommen wäre.

Die Erkrankungsziffer sinkt bei Erwachsenen nach der Schutzimpfung von 13 % auf 0,53 % (Schick).

Die Einwirkung auf die Morbiditätskurve der Diphtherie ist also nicht zu leugnen. Die Mortalitätskurve wird nicht im gleichen Sinne beeinflußt. Das ist so zu erklären, daß wahrscheinlich auch früher schon, die schlechten Antitoxinbildner an einer tödlichen Diphtherie erkrankt sind. Auch durch aktive Impfung gelingt es häufig nicht, das minderwertige Antikörpersystem solcher Menschen zu einem ausreichenden Diphtherieschutz anzuregen. Sebst nach einem einmaligen Hochschnellen des Antitoxintiters nach der Impfung, sinkt er schnell wieder ab, so daß z. B. Kinder 1 Jahr nach der Impfung wieder Schick + sein können. (Claus Jensen).

In Deutschland werden zwei große Gruppen von Impfstoffen gebraucht:

1. die Toxin-Antitoxingemische, zu denen auch die Toxin-Antitoxin-Flocken (T. A. F.) gehören.
2. die Toxoide.

Sie unterscheiden sich völlig in ihrer Wirkungsart. Die Toxin-Antitoxingemische enthalten Serum, also Eiweiß. Sie enthalten Toxin, also ist immerhin die Möglichkeit einer Überdosierung gegeben. Schließlich wird durch sie die Antitoxinproduktion nur langsam angeregt. Der volle Immunitätsgrad wird erst 3 — 6 Monate nach der Impfung erreicht. Sie haben aber den großen Vorteil, daß kaum jemals Reaktionen nach der Impfung auftreten.

Die Formoltoxoide dagegen wirken rasch. Spätestens 28 Tage nach der Impfung ist der volle Immunitätsgrad erreicht. Sie sind ungiftig und enthalten kein artfremdes Serum. Sie haben dagegen den Nachteil, daß ihre Injektion bei Erwachsenen und größeren Kindern häufig Nebenwirkungen, evtl. kurzdauernde, aber schwere Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Mattigkeit, Schüttelfrost zur Folge hat.

Eine „negative Phase" d. h. ein Zeitraum besonderer Diphtherieempfänglichkeit nach der Impfung konnte durch tägliche sehr genaue Serumtitrationen bei keinem Impfstoff nachgewiesen werden. (Claus Jensen.)

Die flüssigen Toxin-Antitoxingemische, die schon von Behring zur aktiven Immunisierung empfohlen worden sind, können Toxin und Antitoxin in verschiedenem Verhältnis enthalten. „Überneutralisierte" und „neutralisierte" Gemische enthalten Toxin nur in ge-

bundener Form, da der Antitoxingehalt 50 % erreicht oder übersteigt. Im Körper werden diese flüssigen Gemische nach Untersuchungen von R. Prigge und L. Kicksch zwar dissoziiert, diese Dissoziierung erfolgt aber nur langsam. Auch ist es fraglich, ob das gesamte Antigen frei wird. Die Erfolge dieser Impfstoffe treten daher erst nach verhältnismäßig langer Zeit ein. Sie haben eine geringe Wirksamkeit. Besser wirksam sind die „Unterneutralisierten" Gemische. Sie haben eine „Toxinspitze", freies, nicht an Antitoxin gebundenes Toxin. Sie sind — vor allem von Park und Zingher — in den Vereinigten Staaten mit großem Erfolg verwendet worden. Bei kleiner absoluter Toxinmenge wurde ein kleiner Toxinüberschuß von $^1/_{10}$ hergestellt und das notwendige Antitoxin zugesetzt. (1 ccm der Mischung tötete ein Meerschweinchen von 300 gr in 28 Tagen.) Davon wurde 3 mal im Abstand von einer Woche 1 ccm injiziert. Schon nach der ersten Injektion waren ungefähr 80 % der Impflinge Schick negativ, — nach der zweiten und dritten 90 %. Die Gefährlichkeit des Präparates liegt in seinem Gehalt an freiem Toxin begründet.

Die zweite Form eines Toxin-Antitoxingemischtes liegt in den Toxin-Antitoxinflocken (T. A. F.) vor. Sie sind von Sordelli und Serpa zuerst zur Immunisierung verwendet worden. Nur in hochkonzentrierter Form besitzen sie den gesetzlich vorgeschriebenen Mindesttiter von einer Schutzeinheit (S. E.) im ccm (Prigge). Eine weitere Wirkungssteigerung bei T. A. F. ist deshalb so schwer erreichbar, weil die injizierbare Menge durch den Toxingehalt beschränkt ist. Wenn man Toxoid zur Herstellung der Flocken verwendet, ist allerdings eine Schädigung des Organismus ausgeschlossen. Die Immunisierungskraft des Präparates ist relativ gering und wirkt nur langsam auf den Körper ein. Die geringen unspezifischen Nebenwirkungen sind dadurch zu erklären, daß die Begleitsubstanzen, die bei dem Formoltoxoid die Reizerscheinungen verursachen, nur in sehr geringer Menge vorhanden sind. T. A. F. ist geeignet, auch bei Erwachsenen und größeren Kindern eine ausreichende Immunität zu erzeugen, ohne daß stärkere Reaktionen auftreten. Gegenüber einzelnen Beobachtungen, die gerade den durch T. A. F. erworbenen Diphtherieschutz als besonders konstant bezeichnen (Meyer), wird in neuerer Zeit von verschiedenen Autoren (vor allem Pockels) auf die unzulänglichen Resultate mit T. A. F. hingewiesen. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um zu gering konzentrierte Präparate. Im staatlichen Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. konnten Titerschwankungen von 1 S. E. bis $^1/_{50}$, ja $^1/_{100}$ S. E. und noch weniger bei den einzelnen T. A. F.-Präparaten festgestellt werden. (Prigge).

Die Formoltoxoide sind durch Formol entgiftete Filtrate von Bouillonkulturen, die aber ihre Immunisierungskraft völlig bewahrt haben. Bei ihnen gelingt es relativ leicht einen hohen Schutzeinheitstiter zu erzeugen. Das primäre Formoltoxoid — d. h. das Anatoxin Ramons — machte noch ebenso wie die Toxin-Antitoxin-Gemische eine dreimalige Injektion notwendig. Die Wirkung war aber viel prompter als bei diesen. Schon nach kurzer Zeit waren 90 — 96 % der Impflinge Schick negativ. Die Impfung verlief bei kleinen Kindern reaktionslos, bei älteren Kindern (über 6 Jahren) oder gar bei Erwachsenen traten häufig schwere Reaktionen auf. Außer dem vermindert die Notwendigkeit einer dreimaligen Injektion den praktischen Wert einer Impfmethode erheblich. Bei Massenimpfungen — wie sie die Diphtherie notwendig macht — erscheint meist nur ein Teil der Impflinge zum zweiten oder gar zum dritten Mal, — vor allem dann, wenn die erste Impfung nicht völlig reaktionslos verlaufen ist. So ging die Entwicklung dahin, die Formoltoxoide möglichst von allen Nebenwirkungen zu befreien und sie andererseits derart zu konzentrieren, daß schon eine einmalige Injektion zur sicheren Erzielung einer Immunität genügt. Reinigung und Konzentration sind die beiden Leitworte, die zur Erzeugung von sehr hochwertigen Diphtherieimpfstoffen geführt haben.

Bei hoher Konzentration der Formoltoxoide gelang es, deren immunisierenden Wert durch verschiedene Zusätze noch weiter — und zwar um ein Vielfaches — zu steigern. Durch Präzipitation mit Kali-Alaun ($Al\ K(SO_4)_2 + 12\ H_2O$), also durch eine Aluminiumbehandlung, ließ sich an Tieren eine Immunisierung in 96 % erreichen, bei Impfung mit Rohtoxoiden nur in 16 % (Prigge). Anstelle von Kali-Alaun haben Schmidt, Hansen und Kjaer Aluminiumhydroxyd ($Al\ (OH)_3$) zur Präzipitation verwendet. Dieses Präparat wurde von Jensen an Schulkindern ausprobiert. Genaue Serumtitrationen vor und nach der einmaligen Impfung ergaben einen erheblichen Anstieg des Antitoxintiters. Die ersten größeren Impfaktionen mit diesem Präparat wurden in Ungarn im Jahre 1935 vorgenommen, wo nahezu 40 000 Kinder ohne einen ernstlichen Zwischenfall geimpft wurden. Erst danach haben sich die deutschen Serumwerke entschlossen, Aluminiumtoxoide herzustellen. Die hauptsächlichsten Gegengründe, die in Deutschland lange Zeit zu einer Ablehnung der Aluminiumtoxoide führten, waren:

1. die verstärkte Lokalreaktion,
2. die Nephritisgefahr.

Beide Befürchtungen haben sich nicht bestätigt. Bei den Massenimpfungen, die in Breslau und anderen Orten des deutschen Reiches

an mehr als 100000 Kindern im Jahr 1936 durchgeführt worden sind, wurde ausschließlich Aluminiumtoxoid verwendet.

Wie die Wirkungssteigerung der Impfstoffe durch den Zusatz einer kleinen Menge ($^1/_{10}$ des Gesamtvolumens) von Kali-Alaun oder Aluminiumhydroxyd zustande kommt, ist ungewiß. Von Schmidt-Burbach, Claus Jensen und Pöch wurde die Hauptursache in der „längeren Fixierung am Ort der Injektion, langsameren Resorption und damit verlängerte Reizwirkung im Sinne der Antitoxinbildung" gesehen. Prigge hält dagegen die Depotwirkung für nicht sehr wesentlich, weil die T. A. F. Präparate, die starke Depotbildung zeigen, an Wirksamkeit hinter den leicht resorbierbaren Toxoiden zurückstehen. Er sieht vor allem die Änderung des physikalisch-chemischen Zustandes als wichtig an. Es gelingt jetzt, sehr hochwertige Impfstoffe herzustellen, deren Wirksamkeit wenigstens das 30fache der früheren Impfstoffe beträgt.

Nicht in demselben Maße wie die Konzentration hat sich auch die Reinigung der Impfstoffe vervollkommen lassen. Die Aluminiumtoxoide werden — wie auch das Rohtoxoid — von Kindern unter 6 Jahren im allgemeinen reaktionslos vertragen. Bei größeren Kindern und bei Erwachsenen lassen sich aber Nebenwirkungen nicht ganz ausschalten. Sie sind auf Begleitsubstanzen zurückzuführen. Vor allem ist es wohl das Bazilleneiweiß, das allergische Reaktionen an der Injektionsstelle oder im ganzen Organismus hervorruft. Man versucht — in England hauptsächlich — diese Reaktionen durch eine fraktionierte Impfung abzuschwächen: „die sogenannte Doppelschritt-Methode". Man spritzt zuerst eine sehr kleine Menge des Impfstoffes (0,1 ccm) und nach 3—4 Wochen bei normaler Reaktion eine erhöhte Dosis. (0,4—1,0 ccm.)

Besonders heftige Reaktionen sollen bei aktiver Tuberkulose, Ekzem und Asthma auftreten, also bei Erkrankungen, bei denen eine Allergie besteht. Hier muß dann eine besonders vorsichtige Impfmethode angewendet werden, in dem man evtl. probatorisch geringe Impfstoffmengen intrakutan injiziert. (Holzapfel). Wie weit in solchen Fällen eine Kontraindikation gegen die Impfung besteht, ist zweifelhaft.

Nach den Beobachtungen von Prigge sind ältere Kinder und Erwachsene zwar weitaus empfindlicher, aber auch leichter immunisierbar als junge Kinder. Es ist daher möglich, daß man in Zukunft durch die einmalige Injektion einer geringen Dosis, die auch bei sehr Empfindlichen keine nennenswerte Reaktionen hervorruft, eine ausreichende Immunität wird erzeugen können.

Für den jetzigen Entwickelungsstand der aktiven Schutzimpfung gilt zusammenfassend:

1. für Kinder unter 6 Jahren ist das hochwirksame Alaun — oder Aluminiumhydroxyd-Toxoid der geeignete Impfstoff,
2. für Kinder über 6 Jahren oder Erwachsene kommen entweder die geringer wirksamen, aber milderen Toxin-Antitoxin-Flocken oder aber Aluminiumtoxoide in kleinsten Dosen zur Anwendung.

IV. Die Ergebnisse der Untersuchungen an den Halle'schen Kliniken.

Wenn man aus der Weltliteratur Resultate von Untersuchungen über Diphtherieempfänglichkeit von Erwachsenen zusammenstellt, so erhält man ein merkwürdiges Bild.

Von Karasowa und Schick wird 1918 die Zahl der Immunen unter den Erwachsenen mit 84 % angegeben.

Im Jahre 1931 berichtet aber Schick selbst, daß es allerorts in den Vereinigten Staaten üblich sei, Krankenpfleger während ihrer Lehrzeit zu immunisieren, da sonst ein großer Prozentsatz erkranke. In Chikago erkranken ohne Impfung 13 % der Krankenpflegerinnen, in St. Louis 29 %. Von der Schwesternschaft des Blegdam-Hospitals in Kopenhagen berichtet Bürgers im selben Jahr, daß die Diphtherie-Morbidität 1924 — 1928 10,7 %, 1928 — 1930 14,7 % betragen habe. Ebenfalls im Jahre 1931 untersucht Thiele 7 Ärzte und 3 Schwestern einer Diphtheriestation: 2 davon hatten sehr viel weniger als 0,05 AE/ccm, 2 weniger als 0,08 AE/ccm, 2 gleich 0,05 AE/ccm. Wenn man nach Behring die Immunitätsgrenze bei 0,01 — 0,05 AE/ccm festsetzt, so sind 40 % der Ärzte und Schwestern diphtherieempfänglich gewesen. Die neuesten Untersuchungen stammen von Richardson und J. M. Neill aus dem Jahre 1935. Der natürliche Antitoxingehalt war bei 30 % von 200 Erwachsenen geringer als 0,02 AE/ccm. Die Schick-Probe war bei diesen 30 % ebenfalls positiv.

Alle diese Beobachtungen — sowohl die aus Amerika, wie aus Europa stammenden — sprechen dafür, daß der Prozentsatz der diphtherieempfänglichen Erwachsenen weitaus höher als 16 % sein muß. Wenn 13 — 29 % vom Pflegepersonal erkranken, liegt die Zahl der Empfänglichen wahrscheinlich zwischen 30 — 50 %. Es sind demnach die Diphtherieempfänglichkeit und auch die Erkrankungsziffer unter den Erwachsenen gegen früher gestiegen. Dasselbe betont Reiche (Hamburg) und Nielsen (Dänemark). Den Grund

dazu sieht de Rudder in einer Verlangsamung der Durchseuchungsgeschwindigkeit durch Virulenzänderung der Erreger in zurückliegenden Jahren.

Die Erkrankungsziffer an Diphtherie ist in den letzten Jahren auch unter der Schwesternschaft der Halle'schen Universitäts-Kinderklinik und des Kinderkrankenhauses vom Roten Kreuz in Halle wesentlich angestiegen. In früheren Jahren pflegten im Durchschnitt 2 — 4 Diphtheriefälle jährlich vorzukommen. Im Jahre 1936 waren es 6, in den ersten 7 Monaten des Jahres 1937 8. Da die Erkrankungen meist nur unter den Schwesternschülerinnen vorkommen, und pro Jahr etwa 30 junge Schwestern aufgenommen werden und ebenso viele die Klinik verlassen, läßt sich daraus eine durchschnittliche Morbiditätsziffer von wenigstens 25 % errechnen.

Man konnte daher bei der Untersuchung der Schwesternschaft einen hohen Prozentsatz von Diphtherieempfänglichen erwarten.

Es wurde zuerst der Schick-Test angestellt, und zwar mit dem handelsüblichen Präparat der I. G. Farbwerke: Trocken-Schick-Test (Behring) mit Kontrolltest. Der in einer Venüle befindliche Schick-Test wird mit einer Boratpufferlösung gemischt und ist dann injizierbar. Diese Lösung ist sehr empfindlich, ihre Haltbarkeit beträgt nur 24 Stunden. Der Kontroll-Test ist gebrauchsfertig.

Es wurden je 0.2 ccm der aktiven Lösung auf den rechten Oberarm, 0,2 ccm des durch Hitze inaktivierten Kontroll-Testes auf den linken intrakutan injiziert. Die Ablesung erfolgte nach 24,48 und 120 Stunden, evtl. auch noch 24 und 28 Stunden später. Der Verlauf der Testung wurde also 3 — 5 mal kontrolliert. Als positiv wurde die Schick-Reaktion dann bezeichnet, wenn nach 48 Stunden eine deutliche Infiltration und Rötung (Durchmesser 1 — 4 cm) vorhanden war. Im allgemeinen pigmentierte sich die Injektionsstelle etwa nach 120 Stunden und begann — mit oder ohne Juckreiz — sich leicht zu schuppen. Reste der Pigmentierung waren meist noch nach 10 — 14 Tagen nachweisbar.

Diese Testung wurde im Ganzen bei 49 Personen vorgenommen und ergab 26 Schick + und 23 Schick — Reaktionen, oder in Prozentzahlen: 53 % zu 47 %.

Da man nun mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen kann, daß ein positiver Ausfall der Schick-Reaktion für einen Blutantitoxintiter unter 0,03 AE/ccm spricht, wurden nur die Schicknegativen weiter untersucht und zwar mittels der Römer'schen Meerschweinchen-Methode. Durch den starken Personalwechsel bei der Schwesternschaft gerade im Frühjahr waren inzwischen 4 von den 23 Schicknegativen Schwestern für die weitere Untersuchung nicht

mehr erreichbar. Von den Behring-Werken in Marburg wurde freundlicherweise die zur Anstellung der Römer'schen Probe notwendige Menge von ausgewertetem Toxin und Antitoxin zur Verfügung gestellt. Als Versuchstiere wurden möglichst helle Meerschweinchen von 250 — 350 gr Gewicht benutzt. Die notwendige Enthaarung der Bauchhaut wurde durch ein käufliches Depilatorium, das in der Hauptsache Kalziumhydrosulfid enthält, jeweils einen Tag vor der Injektion vorgenommen. Meerschweinchen, deren Bauchhaut durch den Enthaarungsprozeß gereizt war, was meist nur bei Albinos eintrat, wurden bis zur völligen Abheilung der gereizten Stellen von der Impfung ausgeschlossen.

Vor den eigentlichen Versuchen wurde zur Prüfung der Giftwert des Toxins noch einmal festgestellt. Es wurden 6 Antitoxinverdünnungen von 0,2 — 0,00625 AE/ccm hergestellt und jeweils mit 1 ccm Toxinlösung (1 : 8) gemischt. Von jeder Mischung wurde 0,1 ccm einem Meerschweinchen intrakutan in die Bauchhaut injiziert. Die Verdünnungen wurden sofort protokolliert und die Injektionsstellen, sowie die Nummer des Tieres in ein Meerschweinchenschema eingetragen. Verdünnung 6 — also die stärkste Verdünnung — zeigte eine deutliche Nekrose, Verdünnung 5 — mit einem Antitoxingehalt von 0,0125 AE/ccm eine Infiltration. Dieser Versuch überzeugte hinreichend, daß der von den Marburger Werken mit 0,01 angegebene Limes necrosi stimmte.

Der Versuch — wie auch alle übrigen — wurde unter streng antiseptischen Kautelen vorgenommen.

Die eigentlichen Versuche entsprachen in ihrem Aufbau diesem Vorversuch. Es wurden bei den Schicknegativen Schwestern je 1,5 — 2 ccm Blut aus der Cubitalvene entnommen und sofort zentrifugiert. Das erhaltene Serum wurde — je nach dem erwarteten Antitoxintiter — verdünnt, und zwar so, daß wenigstens 0,04 höchstens 0,2 ccm Serum im Kubikzentimeter Verdünnung enthalten waren. Von dieser Grundverdünnung ausgehend wurde weiterhin eine geometrische Verdünnungsreihe mit dem Koeffizienten ½ angelegt, und jede einzelne Verdünnung mit derselben Menge Toxinlösung (1 : 8) gemischt. Die Gemische kamen dann für 2 Stunden in den Thermostaten, weiterhin für 22 Stunden in den Eisschrank und wurden dann in der schon beschriebenen Weise injiziert. Die Ablesung erfolgte nach 2, 4 und 6 Tagen. Die so erzielten Resultate entsprachen durchweg dem Ausfall der Schick-Probe. Im Durchschnitt betrug der Antitoxintiter 0,1 — 0,4 AE/ccm Serum, was den Durchschnittswerten, die in der Literatur angegeben sind, entspricht. Es wurden aber auch sehr hohe Titer von 1 — 4 AE/ccm Serum festgestellt.

Kontrollversuche bei Schickpositiven ergaben einen Antitoxintiter von weniger als 0,05 AE/ccm.

Die Serumtitrationen entsprechen also den Ergebnissen der Schick-Testung.

Gleichzeitig mit der Anstellung des Schick-Testes wurde für jede Schwester ein Vordruck ausgefüllt. Er enthielt Spalten für Angaben über Alter und Dienstzeit (insbesondere Dienstzeit auf einer Isolierstation), über Körperbau und Blutgruppe, über frühere Infektionskrankheiten (insbesondere Diphtherie), über früher angestellte Schick-Testung und deren Ergebnis über frühere aktive oder passive Diphtherieimpfung, über sonstige Seruminjektionen. Bei dem Schick-Test wurde außer dem Verlauf der Lokalreaktion, auch das Auftreten einer positiven Kontrollreaktion oder einer Pseudoreaktion aufgezeichnet. Allgemeinreaktionen sind in keinem Fall beobachtet worden.

Die Vergleiche der Einzelangaben hatten folgende Resultate:

In Bezug auf das Alter wurde das 25. Jahr (bezw. 26. Jahr) als Grenzwert festgesetzt. Die Begründung liegt darin, daß die Schwesternschülerinnen, für die die aktive Immunisierung am ehesten in Frage kommt, meistens zwischen 20 und 25 Jahren alt sind. Für die Altersklasse unter 25 Jahren sind 14 Schwestern Schick —, 21 Schick + (in Prozenten : 40 % : 60 %); über 25 Jahren : 9 Schick —, 5 Schick + (64 % : 36 %). Noch deutlicher wird das Ergebnis, wenn man das 26. Jahr als Grenzwert nimmt : unter 26 Jahren sind 14 Schwestern Schick — und 23 Schick + (38 % : 62 %), über 26 Jahren 9 Schick — und 3 Schick + (75 % : 25 %). Man kann daraus feststellen, daß mit zunehmendem Lebensalter — gleichgültig durch welche Ursachen veranlaßt — geradezu eine Umkehr in dem Verhältnis von Schick — zu Schick + einsetzt.

Dem entsprechen Untersuchungen von Böttner während der Königsberger Diphtherieepidemie im Jahre 1935. Von 56 jugendlichen und erwachsenen Patienten gehörten 39 der Altersklasse zwischen 14 und 21 Jahren, 16 der Altersklasse zwischen 21 und 34 Jahren an, nur 1 Patient war älter.

Diese Untersuchungen sprechen dafür, daß entgegen der Anschauung, daß die antidiphtherische Immunität mit Ablauf der Pubertät etwa voll ausgebildet sei, sie sich noch bis weit über das 20. Jahr hinaus konstant weiter entwickelt.

Im Bezug auf das Dienstalter waren Schülerinnen und Vollschwestern zu unterscheiden. Bei den Schülerinnen, die weniger als 2 Jahre in der Krankenpflege tätig waren, waren 11 Schick — und

20 Schick + (34 % : 66 %). Bei den länger als 2 Jahre im Dienst befindlichen Vollschwestern waren 10 Schick — und 7 Schick + (59 % : 41 %).

Im allgemeinen sind die Schwestern während ihrer zweijährigen Ausbildungszeit 2 — 6 Monate auf der Isolierstation tätig und sind hier einem besonders häufigen und starken Erregerkontakt ausgesetzt. Als Grenzwert wurden daher 6 Monate Dienstzeit auf der Isolierstation festgesetzt. In der Gruppe von Schwestern, die bis zu 6 Monaten auf der Isolierstation gewesen waren, waren 8 Schick — und 25 Schick + (24 % : 76 %). Hiervon machten auch die Schwestern, die z. T. schon 5 oder mehr Jahre im Krankenhausdienst waren, keine Ausnahme. Die Dienstzeit auf Isolierstation war im gewissen Grade entscheidend für den Ausfall des Schick-Testes. Bei den Schwestern, die mehr als 6 Monate — in der Mehrzahl mehrere Jahre auf Isolierstation gewesen waren, waren 13 Schick — und nur 1 Schick +. Das entspricht einem Verhältnis von 93 % : 7 %.

Dieses Verhältnis ist selbst bei der kleinen Zahl der Untersuchungen ein Beweis dafür, daß es bei der Ausbildung einer Immunität gegen Diphthérie entscheidend auf den Erregerkontakt ankommt.

Die Angaben, die sich auf die Konstitution der Schwestern beziehen, sind weniger eindeutig. Der Ausfall der Schick-Reaktionen in Bezug auf die Blutgruppe ergab:

Blutgruppe 0 : 7 Schick — 6 Schick + (50 % : 50 %)
Blutgruppe A : 5 Schick — 10 Schick + (33 % : 67 %)
Blutgruppe B : 3 Schick — 2 Schick + (60 % : 40 %)
Blutgruppe AB: 2 Schick —

Daraus ließe sich vielleicht schließen, daß bei Gruppe A weniger Immune zu finden sind, als bei den anderen Blutgruppen. Schon von Hirszfeld und Brokmann ist eine gewisse Beziehung zwischen Blutgruppe und Antitoxinbildung festgestellt worden. Untersuchungen von Nowak im Jahre 1931 ergaben ebenfalls, daß nach überstandener Diphtherie die Blutgruppe A weniger leicht einen Dauerschutz zu erwerben scheint, als die anderen Gruppen.

Die Einteilung in Bezug auf den Körperbau wurde rein visuell vorgenommen. Sie berücksichtigte Körpergröße, Schulterbreite, Länge und Form der Extremitäten, Fettpolster und Muskulatur. Es wurden (nach Kretschmer) die Gruppen: asthenisch, athletisch, pyknisch aufgestellt. Vorwiegend asthenisch waren 11 Schick — und 3 Schick + (79 % : 21 %), vorwiegend athletisch 7 Schick — und 18 Schick + (28 % : 72 %) pyknisch 5 Schick — und 5 Schick + (50 % :

50 %). Aus diesen Zahlen eine besondere Diphtherieempfänglichkeit bei Personen mit vorwiegend athletischem Körperbau ableiten zu wollen, ist aber wohl zu weit gegangen.

Entgegen den Angaben über konstitutionelle Faktoren sind die Angaben über frühere Diphtherieerkrankungen wieder sehr aufschlußreich.

Zwei Schwestern waren bereits mehrmals an Diphtherie erkrankt. In beiden Fällen handelt es sich um Schwestern, die seit vielen Jahren Kontakt mit Diphtheriekranken hatten, die auch schon vor ihrer letzten Erkrankung jahrelang auf Isolierstationen tätig waren. Beide sind jetzt Schick — und haben durchschnittliche Antitoxintiter.

Als nächste Gruppe sind die zu erwähnen, die einmal als Kind Diphtherie gehabt haben. Hierbei finden sich 5 Schick — und 4 Schick + (55 % : 45 %).

Von den Schwestern, die seit Oktober 1936 eine Diphtherie durchgemacht haben, sind 4 Schick — und 4 Schick + (50 % : 50 %).

Von denen, die überhaupt noch nicht erkrankt sind, sind 12 Schick — und 18 Schick + (40 % : 60 %).

Das Verhältnis bei allen schon Erkrankten ist 58 % Schick — : 42 % Schick +.

Besonders interessant ist der Reaktionsausfall bei den Schwestern, die kürzlich eine Diphtherie überstanden haben. Bei einer von ihnen, die Schick — war, war eine aktive Schutzimpfung mit Asid im Januar dieses Jahres der Erkrankung vorausgegangen. Dieser Fall muß also bei einer Beurteilung über die Einwirkung einer diphtherischen Erkrankung auf die Höhe des Antitoxinspiegels ausgeschaltet werden. Damit erhält man eine Verschiebung des Verhältnisses nach der Schickpositiven Seite hin, so daß es dem Verhältnis bei den noch nicht Erkrankten gleicht. Dies ist ein Beweis für die häufig bestätigte Tatsache, daß eine diphtherische Erkrankung nur einen sehr geringen Reiz auf das Antikörpersystem auszuüben vermag. (Besonders bei Rosling).

Die Angaben über Infektionskrankheiten anderer Art bezogen sich im wesentlichen auf Kinderkrankheiten: Masern, Scharlach, Pertussis, in drei Fällen auf latente Tuberkulosen. Irgend ein besonderes Verhältnis zur Schick-Reaktion läßt sich aus ihnen aber nicht ablesen.

Von den untersuchten Schwestern waren drei schon einmal aktiv geimpft worden und zwar im Januar 1937, 3 Monate vor der Schick-Testung. Es waren in dieser Zeit 12 Schwestern ohne vorherige Prüfung auf ihre Diphtherieempfänglichkeit mit Asid geimpft wor-

den. Das Asid ist ein Alaun-Toxoid der anhaltischen Serumwerke. Nach der vorschriftsmäßigen Injektion traten bei allen Impflingen schwere lokale und allgemeine Erscheinungen auf. Drei von den Geimpften erkrankten im Laufe der nächsten 1½ Monate, allerdings mit leichten Erscheinungen. Bei der Schick-Testung waren von allen Geimpften nur noch drei in der Klinik tätig. Alle drei waren Schick —.

Eine passive Impfung hatten drei Schwestern im Kindesalter durchgemacht. Zwei davon reagierten Schicknegativ, 1 Schickpositiv.

In 48 Fällen blieb der Kontroll-Test bei der Impfung völlig reaktionslos, nur in einem Falle zeigte er eine schwache Reaktion. Es handelte sich hierbei um eine Schwester, die auf die verschiedensten Stoffe — sowohl Nahrungsmittel wie Arzneien — stark allergisch reagiert. Sie zeigte auch eine Pseudoreaktion großen Umfanges.

Die Pseudo-Reaktionen können ein ganz verschiedenartiges Bild bieten. Sie können schon sehr kurze Zeit nach der Injektion des Schick-Testes auftreten, ohne daß der durch das Einstechen der Nadel hervorgerufene Hautshock schon abgeklungen ist. Es entwickelt sich dann vom Augenblick der Testung an eine ständig zunehmende Entzündung um die Injektionsstelle. Oder aber das Ende des Hautshocks und der Beginn der Pseudo-Reaktion sind durch eine reaktionsfreie Zeit voneinander getrennt. Immer aber fällt der Beginn der Pseudo-Reaktion und meist auch ihr Gipfelpunkt in die ersten 24 Stunden nach der Testung. Im Laufe des zweiten Tages klingt sie ab und es beginnt sich bei Schickpositiven die eigentliche Reaktion zu entwickeln. Der Übergang der Pseudo-Reaktion zu der richtigen Reaktion kann sich auch kontinuierlich oder abgestuft wie der Übergang von dem Hautshock zur Pseudo-Reaktion entwickeln. Bei Vorhandensein einer Pseudo-Reaktion sind also vier Erscheinungsformen möglich:

1. Hautrötung (Hautshock) vom Augenblick der Testung an, die langsam abklingt. Nach kurzer erscheinungsloser Zeit entwickelt sich eine intensive, ausgebreitete Reaktion mit Infiltration, Hitzebildung und Spannungsschmerz. Sie klingt ebenfalls ab, und es entwickelt sich weiterhin eine braunrötliche, wesentlich kleinere Infiltration, die mehrere Tage im selben Zustand bleibt und allmählich mit Pigmentation und Schuppung abklingt.
2. Hautshock, Pseudo-Reaktion und wirkliche Schick-Reaktion gehen pausenlos ineinander über. Es entwickelt sich dann direkt nach der Testung eine starke Rötung und Infiltration,

die mehrere Tage anhält und mit Pigmentation und Schuppung abheilt.

3. Hautshock und Pseudo-Reaktion gehen ineinander über. Dann aber entwickelt sich in der diffus roten Pseudo-Reaktion ein bräunlich-rotes Zentrum, so daß die Pseudo-Reaktion die positive Schick-Reaktion hofartig umgibt. In den nächsten Tagen nimmt die Farbintensität des Zentrums zu, während der Hof abblaßt, um nach Pigmentation und Schuppung ebenfalls zu verschwinden.
4. Handelt es sich um ein Schicknegatives Individuum, so entwickelt sich kurz nach der Testung scheinbar eine positive Reaktion, die aber meist am zweiten Tage spurlos verschwunden ist.

Bei den Schwestern traten in 20 Fällen — also in 42 % der Gesamtzahl — Pseudo-Reaktionen auf. und zwar bei 12 Schick — und 8 Schick + (60 % : 40 %). Die Intensität der Pseudo-Reaktion war sehr verschieden, ohne aber einen Schluß auf den negativen oder positiven Ausfall der Schick-Reaktion zuzulassen. Auch ein Zusammenhang mit einer allgemeinen Hautempfindlichkeit ließ sich nicht ableiten. Sowohl bei Schwestern mit Pseudo-Reaktion, wie auch bei solchen ohne Pseudo-Reaktion waren spezifisch gerichtete Allergien nachweisbar. Auch ein Zusammenhang mit häufigem Diphtheriebazillenkontakt war nicht feststellbar.

Bei den Serumtitrationen ergaben sich bei etwa 65 % der Schicknegativen die üblichen mittleren Werte zwischen 0,1 — 0,5 AE/ccm. Die Höhe der übrigen Antitoxinwerte erreichte oder überstieg 1 AE/ccm. Sie seien einzeln aufgeführt:

1. Alter: 20 Jahre, Dienstalter ½ Jahr (überhaupt nicht auf Isolierstation), Januar 1937 mit Asid schutzgeimpft, März 1937 an Diphtherie erkrankt **1 AE/ccm.**
2. Alter: 33 Jahre, Dienstalter: 13 Jahre, (davon 10 Jahre Isolierstation) 3 mal Diphtherie, **1 AE/ccm.**
3. Alter: 33 Jahre, Dienstalter, 2 Jahre (dauernd auf Isolierstation) **1,6 AE/ccm.**
4. Alter: 24 Jahre, Dienstalter: 4 ½ Jahre (10 Wochen auf Isolierstation) als Kind 1 mal Diphtherie **2 AE/ccm.**
5. Alter: 33 Jahre, Dienstalter: 8 Jahre (3 Wochen auf Isolierstation) **2,1 AE/ccm.**
6. Alter: 18 Jahre, Dienstalter: ½ Jahr (dauernd auf Isolierstation) Januar 1937 mit Asid schutzgeimpft **3,2 AE/ccm.**

7. Alter: 29 Jahre, Dienstalter: 4 Jahre (davon 1 ¼ Jahr auf Isolierstation) **3,2 AE/ccm.**
8. Alter: 22 Jahre, Dienstalter: 3 Jahre (dauernd auf Isolierstation) 8 Wochen lang Bazillenträger **4 AE/ccm.**

In 6 dieser 8 Fälle handelt es sich um Vollschwestern, in ebenfalls 6 Fällen um Schwestern, die jahrelang in engen Kontakt mit Diphtheriekranken waren, in 2 Fällen um Schutzgeimpfte. Der Höchstwert wird von einer jungen Schwester erreicht, die vor einigen Jahren eine zeitlang Bazillenträger war, aber selbst niemals krank gewesen ist.

Nachdem die Empfänglichkeit bezw. die Immunität gegen Diphtherie bei den Schwestern festgestellt war, wurde die Schutzimpfung durchgeführt. 18 Schwestern — sowohl Schickpositive wie Schicknegative — waren bereit, sich impfen zu lassen.

Als Impfstoff wurde der „Diphtherie-Schutzimpfstoff Behring Al. F. T." gewählt, der ein an Aluminiumhydroxyd adsorbiertes Formoltoxoid ist.

Den jeder Originalpackung beigegebenen Vorschriften über Anwendungsweise und Dosierung folgend wurde je 0,1 ccm in der Gegend der Ansatzstelle des linken Musculus deltoideus subkutan injiziert. Die Injektion rief in den meisten Fällen keine Reaktion hervor. Es war eine kleine Infiltration an der Injektionsstelle 2 — 4 Tage lang fühlbar, ohne daß eine Hautrötung oder eine Schmerzhaftigkeit aufgetreten wäre. In einigen Fällen fehlten diese Folgen vollständig. Nur in einem Falle, bei jener stark allergisch reagierenden Schwester, die auch auf die Schick-Probe mit einer starken Pseudo-Reaktion und einem positiven Kontroll-Test geantwortet hatte, trat eine starke Rötung und Schwellung des ganzen linken Oberarms auf, die tagelang in wechselndem Aufflammen und Abblassen anhielt und Schmerzen verursachte.

Die Immunität soll — nach Angabe der Behring-Werke 2 — 3 Wochen nach der Impfung voll ausgebildet sein. Es wurden daher nach 3 Wochen die Antitoxintiter bei den Geimpften nach Römer bestimmt. Die Versuche wurden in der schon beschriebenen Weise ausgeführt.

Die Antitoxintiter bei 8 — vor der Impfung — Schickpositiven waren bedeutend gestiegen. Sie erreichten Werte zwischen 0,4 und 1,6 AE/ccm. Wenn man bei Schickpositiver Reaktion einen Höchstwert von 0,05 AE/ccm im Serum annimmt, so betrug der durch-

schnittliche Gewinn 1,1 AE/ccm. Es wurden im allgemeinen Titerwerte erreicht, die die Titerwerte bei natürlicher Immunität überragen.

7 der geimpften Schwestern waren vor der Impfung Schicknegativ gewesen, und ihre Antitoxintiter hatten zwischen 0,1 und 3,2 AE/ccm geschwankt. Nach der Impfung ergab sich in allen Fällen ein beträchtliches Ansteigen des Antitoxintiters. Im Durchschnitt betrug der Gewinn fast 1,0 AE/ccm; im Höchstfall 2,1 AE/ccm, im niedrigsten 0,15 AE/ccm.

Die Impfung bei den Schicknegativen wurde ausgeführt, um festzustellen, ob diese vielleicht besonders heftig reagieren würden. Es ergab sich aber kein Unterschied, weder in der Reaktionsweise, noch im Erfolg der Impfung.

V. Zusammenfassung.

Die Resultate aller Untersuchungen zusammenfassend kann man folgende Schlüsse ziehen:

1. Der Schick-Test stimmt in allen Fällen mit den Ergebnissen des Tierversuchs überein.
2. Durch Diphtherie sind überwiegend nur die jüngeren Schwestern, vor allem die Schwesternschülerinnen während ihrer Ausbildungszeit gefährdet.
3. Schwestern, die länger als 6 Monate Diphtheriekranke gepflegt haben, sind in den meisten Fällen als immun anzusehen. Nur ein Bruchteil — wahrscheinlich schlechte Antikörperbildner — sind dann noch diphtherieempfänglich.
4. Aus der äußeren Erscheinungsform kann man nicht auf Disposition oder Immunität gegen Diphtherie schließen. Auch die Blutgruppe läßt keinerlei sicheren Schluß zu.
5. Eine vorübergegangene Diphtherieerkrankung sagt nichts über die Immunität gegen Diphtherie aus.
6. Die passive Schutzimpfung hat für die Dauerimmunität keinerlei Bedeutung.
7. Die aktive Schutzimpfung — sofern sie mit dem Diphtherie-Schutzimpfstoff Al. F. T. der Behring-Werke durchgeführt wird, erzielt in kurzer Zeit eine ausreichende Immunität.

8. Die Impfung mit der Minimaldosis von 0,1 ccm wird — außer von sehr allergischen Personen — reaktionslos vertragen.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß es empfehlenswert ist, alle neueintretenden Schwestern mit dem Behring'schen Al. F. T. oder einem gleichwertigen Impfstoff gegen Diphtherie zu impfen. Da die Impfung von Diphtherieempfänglichen und -unempfänglichen gleich gut vertragen wird, ist eine vorherige Anstellung der Schick-Probe unnötig.

Für die Überlassung des Themas und die gütige Unterstützung bei der Ausarbeitung desselben möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Goebel an dieser Stelle meinen ergebensten Dank aussprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Bauer: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. J. Springer, Berlin. 1917. S. 46—53.
2. Bauer-Fischer-Lenz: Menschliche Erblehre. 4. Aufl. Lehmann, München. 1936. S. 476—488.
3. Bock: Über die Diphtherieliteratur 1935. Mschr. f. Kdhk. 1936.
4. Bokay: Die Diphtherie seit Bretonneau. Erg. d. inn. Med. 1932(42) S. 428.
5. Böttner: Klinische Ausbeute therap. Erfahrungen während der Königsberger Diphtherieepidemie. Dtsch. med. Wsch. 1935. S. 839—841.
6. Brehme: Die Schutzimpfung gegen Diphtherie. Kdärzt. Praxis 7 (1936) S. 266.
7. Bürgers: Epidemiologie und aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie. Erg. Hyg. 1935. S. 231.
8. Clauberg: Einige Probleme der Diphtherieimmunität. Med. Klin. 1932. S. 814—820.
9. Gundel: Statistik... Dtsch. med. Wschr. 1935. S. 1145.
10. Gundel und Müller-Voigt: Die Organisation der Diphtherieschutzimpfung in einer Großstadt. Dtsch. med. Wschr. 1934. S. 1663.
11. Gundel und Niermann: Die planmäßige Diphtheriebekämpfung. Dtsch. med. Wschr. 1934. S. 775.
12. Gundel und Wüstenbach: Unsere Erfahrungen mit der Schickreaktion nach aktiver Diphtherieschutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. 1935. S. 1871.
13. Haidvogel: Diphtherieerkrankung bei aktiver Immunität. Münch. med. Wschr. 1926. S. 358.
14. Hamburger: Die Diphtherie. Urban und Schwarzenberg, Berlin 1937.
15. Hirszfeld: Immunisierung gegen Diphtherie in Warschau. Klin. Wschr. 1936. S. 79.
16. Hirszfeld und Brokman: Untersuchungen über die Vererbung der Disposition bei Infektionskrankheiten. Klin. Wschr. 1924. (Nr. 29.)

17. Holzapfel: Zur Wertbemessung des Diphtherieantitoxins im Serum und über Impfversuche mit konzentriertem und gereinigtem Formoltoxoid. Mschr. f. Kdhk. 61 (1934). S. 280.

18. Jensen: Die intrakutane Kaninchenmethode zur Auswertung von Diphtherietoxin und -antitoxin. Act. Path. et. Microb. Scand. Suppl. XIV. Levin und Munksgaard, Kopenhagen 1933.

19. Jensen: Über die Bekämpfung von Diphtherieepidemien in geschlossenen Anstalten. Dtsch. med. Wschr. 1931. S. 324.

20. Kolbe und Prigge: Über Diphtherieschutzimpfung und die Wertbestimmung der Impfstoffe. Dtsch. med. Wschr. 1934. S. 1127.

21. Leach, Jensen: u. a.: Aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. 1935. S. 793

22. Lorenz: Die Bedeutung des Diphtherie-Antitoxins für die Immunität gegen Diphtherie. Zschr. f. Kdhk. 55 (1933) S. 282.

23. Mayr-Weber: Über unsere Erfahrungen mit der Löwenstein'schen Schutzsalbe. Med. Klin. 1933. S. 1715.

24. Nowak: Besteht ein Unterschied in der Diphtherieempfänglichkeit bei den Angehörigen der verschiedenen Blutgruppen? Mschr. f. Kdhk. 51 (1931) S. 257.

25. Paschlau: Ein neuer Weg zur Behandlung der Diphtheriebazillenträger. Dtsch. med. Wschr. 1935. S. 791.

26. Pfaundler und Zölch: Schutzimpfen oder nicht? Klin. Wschr. 1928. S. 577 u. 625.

27. Pohl: Die Lokalreaktion mit Diphtherie-Formoltoxoid. Mschr. f. Kdhk. 65. S. 312.

28. Prigge: Experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit von Diphtherieimpfstoffen. Teil II. Dtsch. med. Wschr. 1937. S. 894.

29. Prigge und Kicksch: siehe 28. Teil I. Dtsch. med. Wschr. 1936. S. 217.

30. de Rudder: Wetter und Jahreszeit als Krankheitsfaktoren. J. Springer, Berlin 1931.

31. — Die Einwirkungen der erblichen Disposition bei ansteckenden Krankheiten. Mschr. f. Kdhk. 48 (1930). S. 91:

32. — Das Durchseuchungsproblem bei den Zivilisationsseuchen. Erg. d. inn. Med. u. Kdhk. 32 (1928). S. 313.

33. Schick: Die Diphtherietoxin-Hautreaktion des Menschen als Vorprobe der prophylaktischen Heilseruminjektion. Münch. med. Wschr. 1913(47). S. 2608.

34. Schick, v. Groer, Kassowitz: Methodik und Technik der Erforschung der normalen antitoxischen Diphtherie-Immunität. Hdb. d. biol. Arbeitsmethoden Abt. XIII. herausg. v. E. Abderhalden. Urban und Schwarzenberg, Berlin 1933.

35. Schleissner: Der gegenwärtige Stand der Diphtherieschutzimpfung. Med. Klin. 1935. S. 1528.

36. Seckel: Die Typologie der Halsdiphtherie. Beiheft 44 zum Jhrb. d. Kdhk. Berlin 1937.

37. Stächelin: Spezielle Pathologie und Therapie der Infektionskrankheiten. Lhb. d. inn. Med. J. Springer, Berlin 1931.

38. Starke: Diphtherieimmunisierung Kdärzt. Praxis 7 (1936). S. 351.

39. Thiele: Schutzimpfungen, Schickreaktion und Antitoxinbestimmung... Arch. f. Kdhk. 94 (1931). S. 175.

40. Wolter: Epidemiologie der Diphtherie. Klin. Wchr. 1937. S. 500.

41. — Zur Frage der Brückner'schen Klimaperioden für die Epidemiologie der Diphtherie. Zschr. f. Kdhk. 1936. S. 173.

42. — Die Grundlagen der Diphtherieepidemiologie.... Jahrb. d. Kdhk. 143. S. 231.

43. Zimmermann: Beobachtungen über die Diphtherieepidemie des Jahres 1934 zu Landsberg a. W.

44. — 42. Tg. der deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde. Dresden d. 23.—26. 9. 1931. Mschr. f. Kdhk. 51 (1931). S. 454.
Referate über aktive Diphtherieschutzimpfung von: Bürgers, Goebel, Jensen, Meyer, Schick.

Lebenslauf.

Ich bin am 16. Juli 1911 in Breslau geboren. Mein Vater ist der Landesinspektor i. R. Hugo Nicolaus. Ich besuchte in Breslau die staatliche Augustaschule, eine reformrealgymnasiale Studienanstalt, und legte im Februar 1931 hier die Reifeprüfung ab.

Nach einem 5 semestrigen, vorklinischen Studium in Breslau, Innsbruck, Berlin und Kiel bestand ich in Kiel die ärztliche Vorprüfung. Dann studierte ich in Breslau, Freiburg i. Br. und Halle und legte am 5. Januar 1937 in Halle das Staatsexamen ab.

Am 23. 2. 1937 trat ich meine erste Medizinalpraktikantenstelle an der Universitätskinderklinik in Halle/S. an und bin seit dem 1. August 1937 an der Heilstätte Breslau-Herrnprotsch als Medizinalpraktikantin tätig.